



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 February 2021
EMA/707383/2020 Corr.1*¹
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Comirnaty

Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000

Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.

¹ * *Correction dated 19 February 2021 to clarify ERA statement*



Table of contents

| | |
|---|-----------|
| 1. Background information on the procedure | 8 |
| 1.1. Submission of the dossier..... | 8 |
| 1.2. Steps taken for the assessment of the product..... | 9 |
| 2. Scientific discussion | 11 |
| 2.1. Problem statement | 11 |
| 2.1.1. Disease or condition..... | 11 |
| 2.1.2. Epidemiology and risk factors..... | 11 |
| 2.1.3. Aetiology and pathogenesis | 11 |
| 2.1.4. Clinical presentation and diagnosis | 12 |
| 2.1.5. Management..... | 13 |
| 2.2. Quality aspects | 14 |
| 2.2.1. Introduction..... | 14 |
| 2.2.2. Active Substance | 15 |
| 2.2.3. Finished Medicinal Product..... | 22 |
| 2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects..... | 31 |
| 2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects | 35 |
| 2.2.6. Recommendations for future quality development..... | 39 |
| 2.3. Non-clinical aspects | 41 |
| 2.3.1. Pharmacology | 41 |
| 2.3.2. Pharmacokinetics..... | 45 |
| 2.3.3. Toxicology | 48 |
| 2.3.4. Ecotoxicity/environmental risk assessment | 51 |
| 2.3.5. Discussion on non-clinical aspects..... | 51 |
| 2.3.6. Conclusion on the non-clinical aspects..... | 55 |
| 2.4. Clinical aspects | 56 |
| 2.4.1. Introduction..... | 56 |
| 2.4.2. Pharmacokinetics..... | 58 |
| 2.4.3. Pharmacodynamics | 58 |
| 2.4.4. Discussion on clinical pharmacology..... | 66 |
| 2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology | 67 |
| 2.5. Clinical efficacy | 67 |
| 2.5.1. Dose response study..... | 67 |
| 2.5.2. Main study..... | 67 |
| 2.5.3. Discussion on clinical efficacy | 92 |
| 2.5.4. Conclusions on clinical efficacy | 97 |
| 2.6. Clinical safety | 98 |
| 2.6.1. Patient exposure | 99 |
| 2.6.2. Reactogenicity..... | 101 |
| 2.6.3. Adverse events | 103 |
| 2.6.4. Serious adverse event/deaths/other significant events | 108 |
| 2.6.5. Laboratory findings..... | 109 |
| 2.6.6. Safety in special populations | 109 |
| 2.6.7. Safety related to drug-drug interactions and other interactions | 110 |

| | |
|---|------------|
| 2.6.8. Discontinuation due to adverse events | 110 |
| 2.6.9. Post marketing experience..... | 110 |
| 2.6.10. Discussion on clinical safety | 111 |
| 2.6.11. Conclusions on the clinical safety | 114 |
| 2.7. Risk Management Plan | 115 |
| Safety Specification..... | 115 |
| Pharmacovigilance Plan | 116 |
| Routine pharmacovigilance activities | 116 |
| Additional pharmacovigilance activities | 118 |
| Overall conclusions on the Pharmacovigilance Plan..... | 122 |
| Plans for post-authorisation efficacy studies | 122 |
| Risk minimisation measures | 123 |
| Routine Risk Minimisation Measures | 123 |
| Summary of additional risk minimisation measures | 123 |
| Overall conclusions on risk minimisation measures..... | 126 |
| Summary of the risk management plan | 127 |
| Conclusion on the RMP | 127 |
| 2.8. Pharmacovigilance..... | 127 |
| 2.9. Product information | 127 |
| 2.9.1. User consultation..... | 127 |
| 2.9.2. Labelling exemptions | 127 |
| 2.9.3. Quick Response (QR) code..... | 129 |
| 2.9.4. Additional monitoring | 129 |
| 3. Benefit-Risk Balance..... | 130 |
| 3.1. Therapeutic Context | 130 |
| 3.1.1. Disease or condition..... | 130 |
| 3.1.2. Available therapies and unmet medical need | 130 |
| 3.1.3. Main clinical studies | 130 |
| 3.2. Favourable effects | 131 |
| 3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects | 132 |
| 3.4. Unfavourable effects..... | 132 |
| 3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects | 133 |
| 3.6. Effects Table..... | 134 |
| 3.7. Benefit-risk assessment and discussion | 135 |
| 3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects | 135 |
| 3.7.2. Balance of benefits and risks..... | 136 |
| 3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance | 136 |
| 3.8. Conclusions | 138 |
| 4. Recommendations | 139 |

List of abbreviations

| | |
|----------|--|
| AE | adverse event |
| AESI | adverse event of special interest |
| BDR | blinded data review |
| BLQ | below the level of quantitation |
| BMI | body mass index |
| CD | Circular dichroism |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention (United States) |
| CGE | Capillary gel electrophoresis |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 |
| CPP | Critical Process Parameter |
| CQA | Critical Quality Attribute |
| CRF | case report form |
| CRM | Clinical Reference Material |
| CRO | contract research organization |
| CSR | clinical study report |
| CV | curriculum vitae |
| C&E | Cause and Effect Matrices |
| DCT | data collection tool |
| DLS | Dynamic Light Scattering |
| DMC | data monitoring committee |
| DOE | Design of experiments |
| DSPC | 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine |
| e-diary | electronic diary |
| EU | European Union |
| FIH | first-in-human |
| FSFV | first subject first visit |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GMC | geometric mean concentration |
| GMFR | geometric mean fold rise |
| GMR | geometric mean ratio |
| GMT | geometric mean titer |
| HBc Ab | hepatitis B core antibody |

| | |
|----------|---|
| HBsAg | hepatitis B surface antigen |
| HBV | hepatitis B virus |
| HCS | human convalescent serum |
| HCV | hepatitis C virus |
| HCV | Ab hepatitis C virus antibody |
| HIV | human immunodeficiency virus |
| HPLC-CAD | High-Performance Liquid Chromatography - Charged Aerosol Detector |
| IA | interim analysis |
| ICD | informed consent document |
| ICH | International Council for Harmonisation |
| ICU | intensive care unit |
| IEC | independent ethics committee |
| IgG | immunoglobulin G |
| IgM | immunoglobulin M |
| IMP | investigational medicinal product |
| IND | Investigational New Drug |
| IPT-C | In-process testing control |
| IPT-M | In-process testing monitoring |
| IRB | institutional review board |
| IRC | internal review committee |
| IRR | illness rate ratio |
| IRT | interactive response technology |
| IVT | in vitro transcription |
| IWR | interactive web response |
| LAL | Limulus Amebocyte Lysate |
| LC-UV/MS | Liquid Chromatography – Ultraviolet / Mass Spectrometry |
| LLOQ | lower limit of quantitation |
| LNP | lipid nanoparticle |
| MCB | Master Cell Bank |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MERS | Middle East respiratory syndrome |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid |
| modRNA | nucleoside-modified messenger ribonucleic acid |

| | |
|------------|--|
| NAAT | nucleic acid amplification test |
| N-binding | SARS-CoV-2 nucleoprotein binding |
| NMT | Not more than |
| NOR | Normal Operating Range |
| NT50 | neutralizing titer 50 |
| NT90 | neutralizing titer 90 |
| NVA | nonvaccine antigen |
| P2 S | SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, prefusion spike glycoprotein |
| PAR | Proven Acceptable Range |
| (q)PCR | (quantitative) Polymerase Chain Reaction |
| PD | protocol deviation |
| Ph.Eur. | European Pharmacopoeia |
| PPQ | Process Performance Qualification |
| PRM | Primary Reference Material |
| Prevax | prevaccination |
| PT | preferred term |
| QA | quality assurance |
| QA | Quality Attribute |
| QTL | quality tolerance limit |
| RBD | receptor-binding domain |
| RCDC | reverse cumulative distribution curve |
| RDC | remote data capture |
| RNA | ribonucleic acid |
| RP-HPLC | Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography |
| RT-PCR | Real Time Polymerase Chain Reaction |
| SAE | serious adverse event |
| SAP | statistical analysis plan |
| SARS | severe acute respiratory syndrome |
| SARS-CoV-2 | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| SIRVA | shoulder injury related to vaccine administration |
| SMQ | standardized MedDRA queries |
| SOC | system organ class |
| Tdap | diphtheria vaccine toxoid; pertussis vaccine acellular 3 component; tetanus vaccine toxoid |

| | |
|------|---|
| TME | targeted medical event |
| TSE | Transmissible Spongiform Encephalopathy |
| UFDF | Ultrafiltration/diafiltration |
| US | United States |
| Vax | vaccination |
| VE | vaccine efficacy |
| WBC | white blood cell count |
| WCB | Working Cell Bank |
| WHO | World Health Organization |
| WRM | Working Reference Material |
| YOA | years of age |

1. Background information on the procedure

1.1. Submission of the dossier

The applicant BioNTech Manufacturing GmbH submitted on 30 November 2020 an application for marketing authorisation to the European Medicines Agency (EMA) for Comirnaty, through the centralised procedure falling within the Article 3(1) and point 1 of Annex of Regulation (EC) No 726/2004. The eligibility to the centralised procedure was agreed upon by the EMA/CHMP on 23 July 2020.

The applicant applied for the following indication:

"Active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older. The use of Comirnaty vaccine should be in accordance with official guidance."

The legal basis for this application refers to:

Article 8.3 of Directive 2001/83/EC - complete and independent application.

The application submitted is composed of administrative information, complete quality data, non-clinical and clinical data based on applicants' own tests and studies and/or bibliographic literature substituting/supporting certain tests or studies.

Information on Paediatric requirements

Pursuant to Article 7 of Regulation (EC) No 1901/2006, the application included an EMA Decision P/0480/2020 on the agreement of a paediatric investigation plan (PIP).

At the time of submission of the application, the PIP P/0480/2020 was not yet completed as some measures were deferred.

Similarity

Pursuant to Article 8 of Regulation (EC) No. 141/2000 and Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000, the applicant did not submit a critical report addressing the possible similarity with authorised orphan medicinal products because there is no authorised orphan medicinal product for a condition related to the proposed indication.

Conditional marketing authorisation

The applicant requested consideration of its application for a Conditional marketing authorisation in accordance with Article 14-a of the above-mentioned Regulation, as it is intended for the prophylaxis of a life-threatening disease. In addition, the above-mentioned medicinal product is intended for use in an emergency situation, in response to public health threats duly recognised by the World Health Organisation and by the Union.

New active Substance status

The applicant requested the active substance Single-stranded, 5'-capped messenger RNA produced using a cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike

(S) protein of SARS-CoV-2 contained in the above medicinal product to be considered as a new active substance, as the applicant claims that it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union.

Scientific advice

The applicant did not seek Scientific advice from the CHMP.

COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

In line with their mandate as per the EMA Emerging Health Threats Plan, the ETF undertook the following activities in the context of this marketing authorisation application:

The ETF confirmed eligibility to the rolling review procedure based on the information provided by the applicant and agreed the start of the rolling review procedure.

Furthermore, the ETF discussed the (Co-)Rapporteur's assessment reports overviews and provided their recommendation to the CHMP in preparation of the written adoption rolling review procedures. The corresponding interim opinions were subsequently adopted by the CHMP.

For the exact steps taken at ETF, please refer to section 1.2.

1.2. Steps taken for the assessment of the product²

The Rapporteur and Co-Rapporteur appointed by the CHMP were:

Rapporteur: Filip Josephson Co-Rapporteur: Jean-Michel Race

| | |
|---|-------------------|
| The CHMP confirmed eligibility to the centralised procedure on | 23 July 2020 |
| Confirmation by ETF on the eligibility to the rolling review procedure on | 24 July 2020 |
| Agreement by ETF to start the rolling review procedure on | 25 September 2020 |
| The applicant submitted documentation as part of a rolling review on non-clinical data to support the marketing authorisation application | 05 October 2020 |
| The procedure (Rolling Review 1) started on | 06 October 2020 |
| The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, Peer Reviewer and ETF on | 22 October 2020 |
| The Rapporteurs circulated updated Joint Assessment reports to all CHMP, Peer Reviewer and ETF on | 28 October 2020 |
| ETF discussions took place on | 29 October 2020 |
| Adoption of first Interim Opinion on the RR via 24 hour written procedure on | 06 November 2020 |
| The applicant submitted documentation as part of a rolling review on quality data to support the marketing authorisation application | 06 November 2020 |

² These steps do not reflect the additional submissions made by the applicant during the active assessment phases.

| | |
|--|------------------|
| The procedure (Rolling Review 2) started on | 07 November 2020 |
| The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, BWP, Peer Reviewer and ETF on | 19 November 2020 |
| BWP extraordinary adobe meeting was held on | 24 November 2020 |
| Updated joint draft overview and LoQ drafted by Rapporteurs and circulated to CHMP and ETF on | 25 November 2020 |
| ETF discussions took place on | 26 November 2020 |
| Adoption of the 2nd interim opinion for this rolling review on | 30 November 2020 |
| The application for the marketing authorisation was formally received by the EMA on | 30 November 2020 |
| The procedure started on | 1 December 2020 |
| BWP extraordinary adobe meeting was held on | 15 December 2020 |
| The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, BWP, peer reviewer and ETF on | 16 December 2020 |
| The Co-Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP members on | 16 December 2020 |
| BWP extraordinary adobe meeting with an Oral Explanation by the applicant was held on | 16 December 2020 |
| ETF discussions took place on | 17 December 2020 |
| The Rapporteurs circulated the Joint Assessment Report to all CHMP members on | 17 December 2020 |
| BWP extraordinary adobe meeting was held on | 18 December 2020 |
| The PRAC agreed on the PRAC Assessment Overview and Advice to CHMP during an extraordinary meeting on | 18 December 2020 |
| CHMP extraordinary adobe meeting was held on | 18 December 2020 |
| The following GMP and GLP inspections were requested by the CHMP and their outcome taken into consideration as part of the Quality/Safety/Efficacy assessment of the product: | |
| <ul style="list-style-type: none"> — GMP inspections (distant assessments) of the sites Wyeth BioPharma, Andover (manufacturer DS, QC DS, QC DP) and Pfizer Inc., Chesterfield (QC DP, QC DP), both located in the USA, were carried out between 20 November 2020 and 02 December 2020. The outcome of the inspections carried out were issued on 15 December 2020. | 15 December 2020 |
| <ul style="list-style-type: none"> — A GLP inspection at a CRO in Germany between 3 to 6 November 2020. The outcome of the inspection carried out was issued on 6 November 2020. | 6 November 2020 |

| | |
|---|------------------|
| The CHMP, in the light of the overall data submitted and the scientific discussion within the Committee, issued a positive opinion for granting a conditional marketing authorisation to Comirnaty on | 21 December 2020 |
|---|------------------|

2. Scientific discussion

2.1. Problem statement

2.1.1. Disease or condition

COVID-19 is caused by SARS-CoV-2, a zoonotic virus that first emerged as a human pathogen in China and has rapidly spread around the world by human to human transmission. In December 2019, a pneumonia outbreak of unknown cause occurred in Wuhan, China. In January 2020, it became clear that a novel Coronavirus (2019-nCoV) was the underlying cause. In early January 2020, the genetic sequence of the 2019-nCoV became available to the World Health Organization (WHO) and public, and the virus was categorized in the Betacoronavirus subfamily. By sequence analysis, the phylogenetic tree revealed a closer relationship to severe acute respiratory syndrome (SARS) virus isolates than to other coronaviruses that infect humans, including the Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus. SARS-CoV-2 infections and the resulting disease COVID-19 have spread globally, affecting a growing number of countries. On 11 March 2020 the WHO characterized the COVID-19 outbreak as a pandemic. As of 01 December 2020, there have been >63 million globally confirmed COVID-19 cases and >1.4 million deaths, with 191 countries/regions affected.

At the time of this marketing application submission, confirmed cases and mortality continue to rise globally. The ongoing pandemic remains a significant challenge to public health and economic stability worldwide.

2.1.2. Epidemiology and risk factors

Every individual is at risk of infection as there is no pre-existing immunity to the SARS-CoV-2. Following infection some but not all individuals develop protective immunity in terms of neutralising antibody responses and cell mediated immunity. However, it is currently unknown to what extent and for how long this protection lasts.

According to WHO 80% of infected individuals recover without need for hospital care, while 15% develop more severe disease and 5% need intensive care.

Increasing age and underlying medical conditions are considered risk factors for developing severe disease.

2.1.3. Aetiology and pathogenesis

SARS-CoV-2 is an RNA virus with four structural proteins. One of them, the Spike protein is a surface protein which binds the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) present on host cells. Therefore, the Spike protein is considered a relevant antigen for vaccine development. It has been shown that antibodies against the Spike protein neutralise the virus and prevent infection.

2.1.4. Clinical presentation and diagnosis

The presentation of COVID-19 is generally with cough and fever, with chest radiography showing ground-glass opacities or patchy shadowing. However, many patients present without fever or radiographic changes, and infections may be asymptomatic which is relevant to controlling transmission. For symptomatic subjects, progression of disease may lead to acute respiratory distress syndrome requiring ventilation and subsequent multi-organ failure and death.

Common symptoms in hospitalized patients (in order of highest to lowest frequency) include fever, dry cough, shortness of breath, fatigue, myalgias, nausea/vomiting or diarrhoea, headache, weakness, and rhinorrhoea. Anosmia (loss of smell) or ageusia (loss of taste) may be the sole presenting symptom in approximately 3% of individuals who have COVID-19.

The US Centres for Disease Control and Prevention (CDC) defined COVID-19 symptoms as including 1 or more of the following:

- Fever
- New or increased cough
- New or increased shortness of breath
- Chills
- New or increased muscle pain
- New loss of taste or smell
- Sore throat
- Diarrheal
- Vomiting
- Fatigue
- Headache
- Nasal congestion or runny nose
- Nausea

All ages may present with the disease, but notably case fatality rates (CFR) are elevated in persons >60 years of age. For example, in Italy the CFR was 0.3% in adults <40 years of age but 12.8% in adults 70 to 79 years of age and 20.2% in patients ≥80 years of age. Comorbidities are also associated with increased CFR, including cardiovascular disease, diabetes, hypertension, and chronic respiratory disease. Healthcare workers are overrepresented among COVID-19 patients due to occupational exposure to infected patients.

In most situations, a molecular test is used to detect SARS-CoV-2 and confirm infection. The reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test methods targeting SARS-CoV-2 viral RNA are the gold standard in vitro methods for diagnosing suspected cases of COVID-19. Samples to be tested are collected from the nose and/or throat with a swab. Molecular methods used to confirm an active infection are usually performed within a few days of exposure and around the time that symptoms may begin.

2.1.5. Management

The management of COVID-19 has developed during 2020, and now includes antiviral therapy (e.g. remdesivir), antibodies administered from convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulins, anti-inflammatory agents such as dexamethasone and statins, targeted immunomodulatory agents and anticoagulants. These therapies have shown variable and limited impact on the severity and duration of illness, with different efficacies depending on the stage of illness and manifestations of disease.

While care for individuals who have COVID-19 has improved with clinical experience, there remains an urgent and unmet medical need for a prophylactic vaccine during the ongoing pandemic, both for protection of particularly vulnerable groups as well as mitigating the effects of the pandemic at a population level, e.g. to maintain a functioning health care system, and to avoid the social and economic consequences of the stringent measures needed to diminish virus spread. There is currently no approved vaccine in EU for prevention of COVID-19.

About the product

BNT162b is a mRNA vaccine for prevention of COVID-19. The vaccine is made of a mRNA encoding for the full-length SARS-CoV-2 spike glycoprotein (S) encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs). The sequence of the S protein was chosen based on the sequence for the "SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1", which was available when the program was initiated: GenBank: MN908947.3 (complete genome) and GenBank: QHD43416.1 (spike surface glycoprotein).

The active substance consists of a single-stranded, 5'-capped mRNA that is translated into a codon-optimized sequence encoding the spike antigen of SARS-CoV-2. The RNA contains common structural elements optimized for mediating high RNA stability and translational efficiency (see section 2.2). The LNPs protect the RNA from degradation by RNases and enable transfection of host cells after intramuscular (IM) delivery.

The mRNA is translated into the SARS-CoV-2 S protein in the host cell cytosol. The S protein is then expressed on the cell surface where it induces an adaptive immune response. The S protein is identified as a target for neutralising antibodies against the virus and is therefore considered a relevant vaccine component.

The vaccine, BNT162b2 (30 µg), is administered intramuscularly (IM) in two 30 µg doses of the diluted vaccine solution given 21 days apart.

Intended indication: '*Active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older*'.

Type of Application and aspects on development

The applicant requested consideration of its application for a Conditional Marketing Authorisation in accordance with Article 14-a of the above-mentioned Regulation, based on the following criteria:

- The benefit-risk balance is positive:

According to the Applicant, there is a positive benefit-risk balance for Comirnaty in the active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2, in individuals 16 years of age and older. This is based on evidence from the pivotal study C4591001 (also referred to as BNT162-02), a Phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding Study investigating the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in healthy individuals.

The Applicant stated that the available data to date indicate that its vaccine was 95 percent effective and had no serious side effects, showing that the vaccine prevented mild and severe forms of COVID-19.

- It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data.

The Applicant intends to continue the ongoing pivotal Phase 3 study with participants as originally allocated for as long as possible, to obtain long-term data and to ensure sufficient follow-up to support a standard marketing authorisation. In case of availability of any COVID-19 vaccine, the sponsor will appeal to participants to remain in the ongoing study as originally randomized for as long as possible, ideally until a COVID-19 vaccine has full regulatory approval. In all cases, it is intended to follow participants up to the original planned 24 months post-vaccination, regardless of any participants opting to crossover from placebo to active vaccination. The safety and effectiveness of COMIRNATY in individuals <16 years of age have not been established for this application. Four studies in paediatric subjects are planned as laid down in the paediatric investigation plan. A study in pregnant women is also planned in the EU. A Post-Approval Active Surveillance Safety Study to Monitor Real-World Safety of Comirnaty (Study C4591010) will be conducted in the EU using primary data collection that monitors a cohort of vaccinees and evaluates risk of AESIs. The Applicant will also conduct, non-interventional studies (test negative design) of individuals presenting to the hospital or emergency room with symptoms of potential COVID-19 in a real-world setting. These studies will allow to determine the effectiveness of vaccine in a real-world setting and against severe disease, and in specific racial, ethnic, and age groups.

- Unmet medical needs will be addressed

According to the Applicant, as there is no approved other vaccine in the EU or successful COVID-19 therapy available in the EU, unmet medical need is existing and is likely to be addressed by this vaccine in view of the high level of protection observed in the pivotal clinical trial.

- The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required.

According to the Applicant, Efficacy of COMIRNATY to prevent COVID-19 was demonstrated at the final analysis. The observed VE in each subgroup as defined by age, including elderly ≥ 65 years old, sex, race/ethnicity, country, obese subjects, and subjects at risk due to comorbidities, was overall consistent with the effectiveness of BNT162b2 to protect vaccinees against the disease. The benefit of immediate availability of Comirnaty through conditional marketing authorisation is based on the fact that there is no approved vaccine or successful COVID-19 therapy available in the European Union. An effective vaccine can impact the pandemic at this critical time and a COVID-19 vaccination program implemented soon can likely prevent further pandemic waves and thus substantially reduce mortality due to disease.

2.2. Quality aspects

2.2.1. Introduction

The finished product is presented as a concentrate for dispersion for injection containing 225 µg/ 0.45 mL (prior to dilution) of BNT162b2 (5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein) as active substance (AS).

Other ingredients are: ALC-0315 (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), ALC-0159 (2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide), 1,2-

Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC), cholesterol, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate dihydrate, sucrose and water for injections.

The product is available in a 2 mL clear vial (type I glass) with a stopper (synthetic bromobutyl rubber) and a flip-off plastic cap with aluminium seal. Pack size: 195 vials.

The multidose (5 dose) vial is stored frozen and must be thawed prior to dilution. After thawing, the vaccine should be diluted and used immediately.

After dilution with 1.8 mL sodium chloride (0.9%) solution (not supplied), one dose (0.3 mL) contains 30 micrograms of COVID-19 mRNA Vaccine (embedded in lipid nanoparticles).

2.2.2. Active Substance

General Information

The active substance consists of a single-stranded, 5'-capped mRNA that is translated into a codon-optimised sequence encoding the spike antigen of SARS-CoV-2. The vaccine is based on the spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2. The sequence was chosen based on the sequence for the "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1". The protein sequence contains two proline mutation, which ensures an antigenically optimal pre-fusion confirmation (P2 S). The RNA does not contain any uridines; instead of uridine the modified N1-methylpseudouridine is used in RNA synthesis. The applicant will provide clarification on the mechanism of action for BNT162b2.

Manufacture, process controls and characterisation

Manufacturers

The active substance is manufactured and controlled by either Wyeth BioPharma Division, Andover, United States or by BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany, and Rentschler Biopharma SE, Laupheim, Germany.

During the procedure, a number of issues were highlighted relating to the GMP status of the manufacture of the active substance and of the testing sites of the finished product for the purpose of batch release. These issues were classified as a Major Objection (MO). After further information was obtained from the sites and inspectors, the MO was considered resolved.

EU GMP certificates for the manufacturing and testing sites were subsequently obtained. In conclusion, appropriate manufacturing authorisations and GMP certificates are in place for all active substance and finished product manufacturing sites.

Description of manufacturing process and process controls

Information on the manufacturing process and process controls for both the Andover and the BNT Mainz & Rentschler manufacturing sites were provided.

The manufacturing process of BNT162b2 active substance involves five major steps. The RNA is synthesised from linear DNA via an in vitro transcription (IVT) step. The IVT step is followed by a number of purification and filtration steps. Lastly, the RNA undergoes a final filtration before being dispensed and stored frozen.

Flow diagrams were provided, presenting the process steps, process inputs and the process controls for each step. The purpose of each step in the manufacturing process is sufficiently described. The ranges of hold times and process parameters and routine in-process controls are listed with corresponding acceptance criteria, for each step. It is noted that not all process parameters are listed, but that the lists include all critical and several non-critical process parameters. It is agreed that the key process parameters are described in the dossier. The applicant has agreed to upgrade these parameters to critical process parameters (CPPs) and to include acceptable ranges for these CPPs. Updated information has been submitted during the procedure which comprised modifications of the acceptable ranges of several process parameters and the addition of some controls. The strategy is found acceptable, and the Applicant will provide information on acceptable ranges for some parameters.

The active substance is stored between -15°C and -25°C. Transportation using an insulated shipper is qualified and shipping time to finished product manufacturing sites are defined. Shipping validation of the intermediate has been agreed as recommendation.

The batch numbering system is sufficiently described.

Control of materials

An adequate overview of the raw materials and solutions used in the active substance manufacturing process is provided.

Representative certificates of analysis have been provided. The submitted information supports the appropriate quality of raw materials. It is recommended that the applicant should implement relevant testing strategies to ensure an adequate microbiological control for the starting materials **(REC1)** and should implement a relevant testing strategy to ensure that HEPES (Pfizer) raw material, included in the formulation buffer of FP, is free from contaminating RNases **(REC2)**. The description of synthesis of 5'cap and its related impurities were requested during the procedure. Appropriate information was given. The applicant should implement in-house functional activity analytical methods for release testing of enzymes used in the manufacturing process at all relevant manufacturing sites, by Q1 2021 **(REC3)**.

The BNT162b2 active substance is manufactured by in vitro transcription using a linear DNA template, produced via plasmid DNA from transformed *Escherichia coli* cells.

The linear DNA template is not part of the final product but defines the sequence of the mRNA product and therefore it is fundamental to ensure the adequate control of the active substance. Changes to the manufacturing process of the linear DNA template (e.g. change to plasmid host cell) may result in a different impurity profile in the active substance. Additional details on the manufacturing process and the control strategy for this starting material, initially only shortly described, have been provided and the dossier will be updated accordingly.

The cell banks involved in the plasmid manufacturing process are described. Master cell bank (MCB) and working cell bank (WCB) qualification tests are listed. Relevant specifications are set and data from the current MCB and WCB are provided. The plasmid MCBs and WCBs are enrolled in a cell bank stability program. The strategy is considered adequate, noting that the dossier will be updated as appropriate. A protocol for establishment of future WCBs is provided.

Following fermentation, the cells are harvested and chemically lysed to recover the plasmid DNA. After this lysis step, the circular plasmid DNA is purified. The circular plasmid DNA is filtered and stored frozen. The strategy for establishing the initial shelf-life is endorsed and data provided support the proposed shelf life. A list of the raw materials as well as other materials used in the manufacture of the

linear DNA template is provided. All materials used are animal origin free and sourced from approved suppliers.

Specifications for the circular plasmid DNA as well as for the DNA linear template are provided. Process- and product-related impurities including host cell genomic DNA, RNA, proteins, endotoxins, bioburden and plasmid isoforms, for the plasmid DNA, are routinely quantified. The reference material is described. Implementation of any changes in the manufacture of the linear DNA template should be applied for in a variation application.

Control of critical steps and intermediates

Process parameters and tests that are used to control the process and active substance quality are provided. The list of CPPs was provided with corresponding updated acceptable ranges.

A summary of the quality attributes with the rationale for the criticality assignment is provided. The rationale for classification into CQA or QA is presented for each attribute and appears reasonable.

The in-process test methods are defined and described in the dossier.

Acceptable information has been provided on the control system in place to monitor and control the active substance manufacturing process with regard to critical, as well as non-critical operational parameters and in-process tests. Actions taken if limits are exceeded are specified.

Process validation

The BNT162b2 active substance manufacturing process has been validated adequately. Consistency in production has been shown on full scale commercial process validation/ process performance qualification batches at all sites. All acceptance criteria for the critical operational parameters and acceptance criteria for the in-process tests are fulfilled demonstrating that the purification process consistently produces active substance of reproducible quality that complies with the predetermined specification and in-process acceptance criteria.

In comparability studies, a decrease in RNA integrity was observed for the initial Process 2 batches compared to Process 1 batches. This is further discussed in the subsequent section on manufacturing process development. After adjustment of process parameters for CTP and ATP volumes, RNA integrity level is more consistent and verify that the volume adjustments made for ATP and CTP volumes consistently provide reproducible results with RNA integrity levels more similar to levels achieved in Process 1 batches. Since the target volumes for ATP and CTP have been increased, the proven acceptable ranges (PARs) ranges need to be adjusted and the dossier updated accordingly **(REC8)**. The robustness of the DNase digestion step is not considered comprehensively demonstrated although there is routine control of residual DNA impurities at the active substance level. It has been confirmed that studies to enhance the robustness of this step are ongoing and these should be reported **(REC7)**. The finalised indirect filter qualification assessment, according to the applicant, already available and should be provided for evaluation **(REC6)**.

Relevant hold times and transport times have been defined and were validated by appropriate studies.

The shipping qualification strategy is described in detail and considers both thermal and mechanical aspects of shipping. The shipping procedures and configuration for transport of frozen AS to the

finished product manufacturing sites were validated to maintain product temperature in the acceptable range for a defined duration.

A transport verification study is planned and results will be available in Q1/2021. The recommendation to provide shipping performance qualification data has been agreed **(REC6)**.

Manufacturing process development

Process development changes were adequately summarised. Two active substance processes have been used during the development history; Process 1 (clinical trial material) and Process 2 (commercial process). Details about process differences, justification for making changes, and results from a comparability study are provided. The major changes between active substance process versions were described in the dossier.

Batch analysis results showing comparability between non-clinical and clinical batches are provided. Additional characterization of product-related species and their relation to final product specifications will be provided as a specific obligation.

Electropherograms were presented demonstrating similarities in the peak pattern of RNA species, but some differences between Process 1 and 2 were also noted. It can therefore not be concluded that identical species are obtained by the processes. It is likely that the fragmented species will not result in expressed proteins, due to their expected poor stability and poor translational efficiency (see below). However, the lack of experimental data on the truncated RNA and expressed proteins does not permit a definitive conclusion and needs further characterisation. Therefore, additional characterisation data remain to be provided as a specific obligation **(SO1)**.

Regarding the 5' cap end of the AS, reversed phase high performance liquid chromatography-UV and mass spectrometry (LC-UV/MS) characterisation confirmed that the 5'-capped and uncapped structures are the same but that there is a slight shift towards higher 5'-capping levels in Process 2. The reported quality attribute 'capped-intact RNA' is intended to reflect the proportion of the RNA molecules in the active substance that are a fully intact molecule and have the 5'-cap. It is noted that the capped-intact RNA is not measured, but only calculated from the results of 5'-cap and %RNA integrity tests. Therefore, this argument alone cannot fully confirm the comparability of Process 2 versus Process 1, and further characterisation data and justification of specifications were requested.

According to the Applicant, the majority of fragments are expected to be comprised of truncated transcripts including the 5' region but lacking the 3' region and poly(A)tail. However, the results indicating a substantial proportion of shorter/truncated mRNA with both cap and poly(A)tail are not in agreement with this statement. Therefore, the Applicant was asked to discuss and justify the obtained results and explain the apparent discrepancy. Additional characterisation data using an orthogonal method with enriched samples for fragmented species was provided. Preliminary characterization data on isolated fragmented species suggests they predominantly include the 5'-cap but lack the poly(A) tail, supporting the hypothesis that most fragments would arise from premature termination in the IVT reaction. The characterisation data are requested to be completed with analysis of the main peak from ion pairing RP-HPLC and analysis of other samples from Process 1 and optimised Process 2 **(SO1)**. The Applicant will continue to evaluate any potential overestimation of poly(A) tail and should characterise fragments for any future AS process changes **(SO1)**.

Furthermore, the poly(A)tail of the 3' end was characterised by LC-UV/MS. While the results were demonstrated to be comparable between Process 1 and Process 2 batches, significant differences were identified. As expected, poly(A) tail heterogeneity was observed both for Process 1 and Process 2 batches. Thus, slight differences in the poly(A)tail pattern were observed when comparing Process 1

and Process 2 AS batches. The Applicant explains that the redistribution is probably due to the use of a linearised DNA plasmid template in Process 2 instead of a PCR-derived DNA template in Process 1. For both processes, the poly(A)tail is anticipated to be sufficiently long to guarantee stability of the RNA and function in translation. This explanation is considered reasonable by the CHMP.

The overall primary sequence of BNT162b2 active substance was demonstrated to be comparable by LC/MS/MS -oligonucleotide mapping. Circular dichroism (CD) spectroscopy confirmed that the higher-order structure of Process 1 and Process 2 AS batches were comparable.

To demonstrate functionality, the protein size after in-vitro expression of BNT162b2 active substance was determined. The expressed protein sizes were demonstrated to be comparable between Process 1 and Process 2 batches. However, further clarification is requested and include correlation with the calculated molecular weights of the intact S1S2 protein should be demonstrated. **(S01)**.

A second comparability study was presented to assess comparability across the Process 2 manufacturing facilities, batches each from the Andover and BioNTech sites were included in the study. In addition, Process 2 batches, planned for clinical supply and for emergency supply in the US market and representative batches from Process 1 were included in the comparison.

In conclusion, the Process 2 batches manufactured at the Andover and BioNTech sites were demonstrated to be comparable with respect to identity as monitored by agarose gels and 5'Cap structure characterised by LC-UV and subsequent MS analysis. Furthermore, the primary sequence and the secondary structure was demonstrated to be comparable for all Process 1 and Process 2 batches included in the study. Poly(A) tail length and distribution was investigated by RP-HPLC and MS analysis. All process 2 batches were found comparable, while the Process 1 batches showed a somewhat different poly(A) tail pattern.

The expressed protein size after in-vitro expression of BNT162b2 active substance was determined and the results demonstrate comparability between batches. However, the identity of the bands identified by WB are not sufficiently justified and further clarification is requested **(S01)**.

Overall, the submitted data confirm consistent and comparable quality of Process 2 batches manufactured at the Andover and BioNTech sites.

Process characterisation studies using scale-down models of individual unit operations, were performed.

It should be noted that future changes to any of the process parameters, regardless of the classification of CPP or non-CPP, should be applied for as variation to the terms of the MA.

Initially, addition volumes for ATP and CTP were identified as non-CPPs as both were supplied in theoretical excess. Following additional manufacturing campaigns and additional small-scale studies it was shown that these volumes could be limiting, and the ranges were widened at the higher end. It is noted that after the adjustment of these volumes, the percentage of RNA integrity has increased to levels more consistent with Process 1 batches. Nevertheless, since the target volumes for ATP and CTP have been increased to avoid that these nucleotides are rate-limiting in order to increase the percentage of RNA integrity, the PAR ranges need to be adjusted and the dossier updated accordingly **(REC8)**.

The acceptable ranges for CPPs will be updated in the dossier.

A safety risk assessment for potential process-related impurities included in the active substance process relative to patient safety was performed. The sources of the impurities are sufficiently addressed.

The safety risk assessment strategy involves comparison of the theoretical worst-case concentration of impurities, assuming no removal, to calculated safety concern thresholds.

The worst-case levels of residual raw materials and reagents from the BNT162b2 active substance manufacturing process were calculated to be significantly below the pre-determined safety limits. This is found acceptable.

Characterisation

Analytical characterisation was performed on BNT162b2 active substance manufactured at commercial scale. This is found acceptable.

The physico-chemical characterisation involved primary structure, 5' cap structure, poly(A)tail and higher order structure evaluation. Primary structure was confirmed by oligonucleotide mapping and the orthogonal method, RNA sequencing using Next Generation Sequencing (NGS) technology. The results confirm the RNA sequence. The 5'-cap and 3' poly A tail were confirmed by two separate LC-UV/MS-methods. It was demonstrated that the predominant form of the 5' terminus is the full-length nucleotide sequence with the 5'-Cap. The higher order structure of BNT162b2 mRNA active substance was characterised in solution using biophysical techniques.

Overall, state-of-the-art methods were applied for physico-chemical characterisation and the results confirmed the expected sequence and quality attributes. It is recommended that the applicant should comprehensively describe the capability of a specific analytical method to detect lower amounts of product related impurity in the presence of the correct form in the active substance. **(REC9)**.

An uncertainty in the characterisation section is that no biological characterisation is presented. In response to questions during the procedure, the applicant has committed to update dossier with the strategy for potency determination and to address relevant functional assays including the in vitro expression (potency) results and results from the analysis of expressed protein size for active substance lot 20Y513C101. It is recommended that the applicant should discuss the results and the assay suitability for a certain method used for biological characterization of protein expression for the active substance **(REC10)**.

As described above, the expressed protein size results are currently not sufficiently confirmed and a specific obligation is laid down in the terms of the MA requiring their adequate characterisation **(S01)**.

Process-related and product-related impurities as well as potential contaminants are described. A number of batches were evaluated for impurities, i.e. clinical, initial emergency supply and PPQ batches from both manufacturing sites.

The sole product-related impurity addressed is double-stranded RNA, derived from the in-vitro transcription reaction. Results from the active substance batches demonstrate that the level of double stranded RNA is low, acceptable and consistent.

In addition to double stranded RNA, there are truncated RNA, also referred to as fragmented species. Truncated RNA is reflected in the AS specification in terms of RNA integrity. However, the characterisation of BNT162b2 AS is currently not found to be complete in relation to a specific parameter. This is especially important considering that the current AS and finished product acceptance criteria allow for a proportion of fragmented species. The Applicant should provide additional data to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided **(S01)**.

Residual DNA template is a process-related impurity derived from the linearised DNA template added to the in-vitro transcription reaction. Residual DNA template is measured as defined in the active substance specification. The levels are controlled by a specification limit which is considered suitably low.

The potential contaminants described in this section are endotoxin and bioburden. Acceptable results are shown for the Proteinase K pool, UF retentate pre recovery, UF-product pool and the active substance, for all batches investigated.

Specification

The active substance specifications contain tests for appearance (clarity, coloration (Ph. Eur.)), pH (Ph. Eur.), content (RNA Concentration) (UV Spectroscopy), Identity of Encoded RNA Sequence (RT-PCR), RNA Integrity (Capillary Gel Electrophoresis), 5'- Cap (RP-HPLC), Poly(A) Tail (ddPCR), Residual DNA Template (qPCR), dsRNA (Immunoblot), Bacterial Endotoxin (Ph. Eur.) and Bioburden (Ph. Eur.).

The proposed specification for active substance is considered acceptable for authorisation with respect to the attributes chosen for routine release testing. During the procedure the specification limits for a number of attributes were tightened in response to questions.

The length of the poly(A) tails in BNT162b2 active substance is important for RNA stability and translational efficiency and even though comparable results have been reported to date, the poly(A) tail length should be included to the active substance release testing **(S02)**.

The rationale used to establish the acceptance criteria is described in detail and based on a limited data set representative of BNT162b2 active substance manufactured at the intended commercial scale and process. From the available data, mRNA integrity, dsRNA and Poly(A) tail acceptance criteria are considered in relation with batches used in clinical studies and with the demonstrated manufacturing capability and need to be re-assessed and revised as appropriate as further data becomes available **(S02)**.

Potency testing is not included in the control of active substance but instead is performed at the level of finished product release testing. Considering the nature of this product, the approach is endorsed by the CHMP.

Analytical methods

All analytical methods used for testing of the active substance are sufficiently described in the dossier. The following tests are performed in accordance with Ph Eur chapters; clarity (Ph Eur 2.2.1), colour (Ph Eur 2.2.2), pH (Ph Eur 2.2.3), bacterial endotoxins (Ph Eur 2.6.14) and bioburden (Ph Eur 2.6.12).

All non-compendial analytical methods are sufficiently described. These analytical methods were suitably validated against the parameters presented in ICH Q2(R1).

The technical procedure for the quantification of the poly(A) tail is considered, in general, sufficiently described but the suitability of this method for the intended purpose remains to be confirmed **(S02)**.

Batch analysis

Batch results are presented for active substance batches used for nonclinical toxicology, clinical trials, process performance qualification (PPQ), emergency supply and stability.

In general, the results obtained using the commercial process (Process 2) demonstrate batch to batch consistency with a few exceptions.

Reference materials

The current reference standard is referred to as the Clinical Reference Material (CRM). A stability protocol is provided. The Applicant has agreed to provide additional information such as protocol on preparation and qualification on the future reference material, as requested **(REC12)**.

In future, a two-tiered system for future commercial reference material will be implemented. A primary reference material (PRM) and an initial working reference material (WRM) will be established for the active substance reference material.

Container closure

The information regarding container closure system is acceptable. Compliance with Ph. Eur. has been verified.

Stability

Based on the limited stability data presented a shelf-life at $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ can be approved for the active substance when stored in the commercial container closure system. The stability program is designed to follow ICH guidelines. The test methods used are stability indicating. Data from the sites Andover, Mainz, Rentschler are included.

It is noted that the Applicant states that testing is currently in progress on the clinical batches and the dossier will be updated with data for these batches, as well as any new data available for the primary process validation batches. Thermal cycling studies have been initiated and a minimum of one process validation batch will be subjected to photostability studies at a future date.

Based on the stability data presented a shelf-life at $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ can be approved for the active substance when stored in the commercial container closure system.

2.2.3. Finished Medicinal Product

Description of the product and pharmaceutical development

The BNT162b2 finished product (FP) is supplied as a preservative-free, 5 dose multidose concentrate to be diluted prior to intramuscular injection. The finished product is a sterile dispersion of RNA-containing lipid nanoparticles (LNPs) in aqueous cryoprotectant buffer.

Each vial, containing 0.45 mL of the finished product at pH 6.9 - 7.9 is designed to deliver a total of 5 doses after dilution by addition of 1.8 mL of sterile 0.9% sodium chloride solution to a total volume of 2.25 mL. Each dose contains 30 µg of RNA in 0.3 mL.

The overfill in the vial is required to ensure that the full five doses can be removed from the multi-dose vial after dilution and correctly administered, taking account of potential loss of product during these dilution and administration steps. The justification for the overfill is sufficiently discussed and considered to be acceptable. The applicant development data and finished product testing confirm that 5 doses can be consistently extracted from the vial and delivered after dilution.

The finished product is supplied in a 2 mL glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper and an aluminum seal with flip-off plastic cap.

The full list of excipients is listed above in section 2.2.1; ALC-0315 and ALC-0159 (functional lipids), DSPC and cholesterol (structural lipids), potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium

chloride and disodium phosphate dihydrate (buffer components), sucrose (cryoprotectant) and water for injections.

All excipients except the functional lipids ALC-0315 and ALC-0159 and the structural lipid DSPC comply with Ph. Eur. The functional lipid excipients ALC-0315 and ALC-0159, are classified as novel excipients. Both structural lipids DSPC and cholesterol are used in several already approved finished products. A justification was provided for why DSPC is not considered to be a novel excipient. DSPC is used as part of the LNP for the EU approved finished product Onpattro which is administered intravenously in a much higher dose than the intramuscular dose for this product. Additionally; DOPC, a structurally related lipid, is present in finished products approved in the EU for intramuscular administration. It was therefore concluded that the level of information provided for DSPC, is in line with the requirements for a known excipient are sufficient and appropriately justified.

The vial, stopper and seal components are compliant with the appropriate Ph. Eur. monographs for primary containers and closures.

Formulation development

The section on formulation development describes and justifies the chosen formulation and is sufficiently comprehensive.

The formulation development studies of the RNA containing lipid nanoparticles have been thoroughly described. The LNPs consists of four lipids, each has a functional or structural purpose. The formed RNA-containing LNPs are solid particles. Furthermore, the accumulated batch-data to date show consistent manufacture of lipid nanoparticles both with respect to size and polydispersity.

Lipid-related impurities have been identified in the finished product and have been characterized. An investigation has been initiated and is ongoing to assess and review potential root causes. The outcome of the investigation shall be provided (SO2).

Visual particulate matter has occasionally been observed in finished product batches. Characterization data have been presented and the control strategy has been discussed. The data demonstrates that the particles are comprised of components of the finished product formulation. A 100% visual inspection is performed during manufacturing and the automatic inspection system is updated to improve the inspection. Routine release or routine stability data indicate that the propensity of particles to form following storage is low. If particles are observed in the diluted vaccine the vial should be discarded.

Novel excipients

Two novel excipients are included in the finished product, the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. Limited information regarding the novel excipients are provided.

ALC-0315 (cationic lipid)

The ALC-0315 novel excipient is a cationic lipid containing a tertiary amine and two ester moieties, ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate).

Figure 1 ALC-0315 structure

The proposed specification is considered acceptable based on available data. However, in order to improve impurity control strategy and to ensure batch to batch consistency of the finished product, there are additional information regarding specifications that should be provided **(S05)**.

Stability data indicate that ALC-0159 is stable when stored at the recommended storage conditions.

Manufacturing process development

The development history of the finished product is sufficiently described. The process has been transferred to commercial facilities for manufacture of later clinical materials, emergency supply and commercial supply. A table on finished product lot genealogy and usage has been provided.

The applicant states that comparability is demonstrated in a stepwise approach through a combination of release testing and extended characterization methods. It is agreed that comparability was sufficiently demonstrated with only small differences noted.

During the present regulatory procedure, release testing results of a number of recently manufactured GMP-batches was presented. The release data for the GMP-batches are compared to the clinical batches as well as to the results of the emergency supply lots. It is agreed that the differences noted are few and minor for all tests included in the FP specification and that comparability has been sufficiently demonstrated subject to the specific obligations further described, for the attributes tested and given the pandemic situation. In addition, the comparison will be further extended with additional characterization testing on future batches of finished product. The applicant has confirmed that testing will be performed according to the agreed finished product comparability testing protocol and the results will be submitted in the frame of a specific obligation **(S03)**.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented and is agreed. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports. Process validation (PPQ) for commercial scale batches were initiated, and a summary report from one PPQ validation batch was provided.

In summary, given that an acceptable validation program at the commercial facility has been established, and a summary report from one PPQ validation batch was provided, the information on process validation is considered acceptable subject to the agreed specific obligation that the MAH should provide additional validation data **(S03)**.

The development of the manufacturing process is extensively described, and critical process parameters are defined. Process characterisation studies using scale-down models of individual unit operations, were performed.

Overall control strategy was presented but some parameters and ranges may be updated after PPQ and additional characterization studies completed. As for assessment of overall control strategy, a complete set of data and information is needed, this document will be assessed when finalised. A time-plan for the provision of the final data set has been agreed with the applicant **(S03)**.

The analytical testing strategy of finished product has changed throughout the development and these changes have been described. Bridging studies have been performed for analytical tests that have been changed or replaced (subvisible particles, identity of encoded RNA sequence and RNA integrity). This is found acceptable.

Container closure system

The development of the container closure system is sufficiently presented. The primary packaging is composed of glass vial and rubber stopper and are compliant with the compendial requirements of Ph. Eur.

Controlled extraction studies have been performed on the bromobutyl rubber stopper. The applicant will provide the updated results from the leachables study for assessment. **(REC13)**

Microbiological attributes

Container closure integrity testing has been performed to demonstrate that the 2 mL container closure presentation is integral.

In order to improve the control strategy, the MAH should provide validation results of alternative sterility test i.e. rapid sterility test for assessment before implementation **(REC14)**.

Compatibility

The studies described have been performed to assess physicochemical stability of the FP after dilution with 0.9% sodium chloride solution in the original glass vial as well with commonly used commercially available administration components and using worst-case conditions for dosage and administration in the clinical setting. The thawed hold time (in-use period) of undiluted finished product has been defined as 5 days at 2-8 °C and 2 hours at up to 30 °C.

Results presented support physicochemical stability of FP diluted in 0.9% sodium chloride solution for up to 24 hours at ambient or refrigerated temperatures (2-30°C) following an in-use thawed hold time of up to 5 days at 2-8 °C and 2 hours at 30 °C.

Compatibility with dosing components (syringes and needles) has been established for up to 6 hours. Furthermore, a microbiological in-use hold time study has been performed by a challenge test including five compendial micro-organisms. No significant growth ($>0.5\log_{10}$ from the start-point) was observed for any of the microorganisms within 12 hours of inoculation with storage at 20-25°C of diluted FP in 0.9% sodium chloride solution. Therefore, based on the results from the microbiological in-use hold time study, the proposed in-use period for up to 6 hours at ambient temperatures is agreed, as reflected in the product information. Furthermore, it is also stated by the applicant that the in-use period is in alignment with the WHO policy on the use of opened multi-dose vaccine vials (WHO Policy Statement: Multi-dose vial policy (MDVP) – handling of multi-dose vaccine vials after opening, rev 2014).

The compatibility of finished product is acceptably demonstrated by the dilution and administration simulation studies performed.

Manufacture of the product and process controls

The finished product is batch released by Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgium or BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany. The GMP status of the manufacturing and testing sites of the finished product have been confirmed.

The finished product manufacturing process includes the following main steps: active substance thawing and dilution, LNP formation and stabilisation, buffer exchange, concentration and filtration, concentration adjustment and addition of cryoprotectant, sterile filtration, aseptic filling, visual inspection, labelling, freezing and storage. Critical manufacturing steps are discussed, and relevant in-process controls are applied.

Dossier should be updated to provide more details on increase batch size including range number of AS bag and batches used, configuration of filters filter surfaces used and process controls (**REC14**). The absence of a test for residuals is considered acceptable.

Shipping validation

This section gives a summary of the qualification of the shipping process for transport of BNT162b2 finished product by passive thermal shipping containers for air and road shipments at temperature conditions of -90 to -60 °C from the finished product manufacturing and packaging site to dosing sites in the EU.

Short periods of time outside of the intended routine shipping condition of -90 to -60 °C during transport and at distribution sites have been defined.

The shipping temperature range of -90 to -60 °C is based on available stability data.

One thaw and refreeze cycle is allowed during transportation. Time during transportation out of the intended storage and shipping temperature range (-90 to -60 °C) without thaw is allowed for specified times and conditions for multiple transfers and redistribution during shipping with subsequent refreezing to -90 to -60 °C between transfers. The temperature excursion allowances are supported by data.

The selected shipping methods include shipping containers designed to maintain product temperature through a combination of insulation and dry ice. The applicant has prior experience with these passive thermal conveyances and has demonstrated that they maintain the -90 to -60 °C temperature range during product shipments, including minor shipping delays and short exposures to extreme temperatures occasionally observed during shipping and handling.

All shipments are continuously monitored using temperature data loggers.

The overall qualification strategy considered both thermal and mechanical aspects of shipping in passive thermal conveyance, supported by operational qualification and performance qualification testing. A summary of the shipping qualification strategy has been provided.

For the passive thermal conveyance, the qualification is focused on the ability of the passive system to maintain the required temperatures with specified phase change materials or dry ice when exposed to ambient temperature profiles for worst-case season. These studies are carried out in laboratory chambers to simulate the summer as worst-case ambient profiles.

A simulated distribution study demonstrated finished product and package integrity after exposure to simulated distribution hazard conditions, following the durations outlined in the worst-case extended transport lanes.

Results of thermal qualification have met specified acceptance criteria and support shipments of BNT162b2 finished product using the passive thermal conveyance shipping containers either directly or

via qualified distribution centres. Passive thermal conveyance performance qualification and the simulated shipping study finished product impact testing have been performed to complete shipping qualification assessing both thermal and mechanical aspects of shipping.

Process parameters for storage and shipping are found acceptable.

Media fills

Media fills have been performed for the filling line to validate the aseptic filling process and were run in accordance to guidelines. Results have been provided from three consecutive simulation studies and gave satisfactory results without any contaminated units. Results for the media fill cover the maximum process time for the manufacturing of finished product and simulate worst-case manufacturing conditions. The media fill validation demonstrated that aseptic conditions are maintained during the filling process. For the filling line, the maximum time will be established upon completion of media fill qualification studies. This is found acceptable.

Verification of in-process test methods

Data on verification of in-process test methods was pending at the time of the present regulatory procedure and should be provided during Q2 2021 (**REC15**).

Hold times

Hold times have been established. It is noted that any change of this section needs to be submitted to the Agency via a variation application.

Process validation plan

A FP process validation plan has been provided.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports.

It is described in the dossier that commercial scale PPQ-batches will be manufactured during Dec 2020 to Jan 2021 and the applicant has provided a process validation plan. In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the applicant should provide additional validation data, by March 2021. (**SO3**)

Filter validation

Acceptable information has been provided during the procedure for filter validation on the filters used for sterile filtration, describing the material, pore size and surface area. All study results met the predetermined acceptance criteria and the studies for microbial retention, membrane compatibility, extractable substances and integrity test determination have shown that the filters are appropriate for sterile filtration of the finished product. In addition, the applicant has clarified that the filter used for bioburden reduction is identical to the filters used for sterile filtration.

The MAH should provide the results for assessment from the filter validation as soon as they are available (**REC23**).

Control of excipients

ALC-0315 and ALC-0159 are novel excipients, not previously used in an approved finished product within EU. Additional information is provided separately in Section A.3 of the dossier.

DSPC is a non-compendial excipient sufficiently controlled by an in-house specification.

Cholesterol is sufficiently controlled according to the Ph. Eur. monograph with additional tests for residual solvents and microbial contamination.

The other excipients (sucrose, sodium chloride, potassium chloride, disodium phosphate dihydrate, potassium dihydrogen phosphate and water for injection) are controlled according to respective Ph. Eur. monograph.

The processing aids ethanol and citrate buffer are controlled according to Ph. Eur. standards and for HEPES and EDTA, reference is made to the active substance.

Product specification

The release and stability testing specifications for BNT162b2 finished product include tests for Appearance (Visual), Appearance (Visible Particulates), Subvisible Particles (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), Osmolality (Osmometry), LNP Size (Dynamic Light Scattering), LNP Polydispersity (Dynamic Light Scattering), RNA Encapsulation (Fluorescence assay), RNA content (Fluorescence assay), ALC-0315 content (HPLC-CAD), ALC-0159 content (HPLC-CAD), DSPC content (HPLC-CAD), Cholesterol content (HPLC-CAD), extractable volume (Ph. Eur.), Lipid identities (HPLC-CAD), Identity of encoded RNA sequence (RT-PCR), Potency / in Vitro Expression (Cell-based flow cytometry), RNA Integrity (Capillary Gel Electrophoresis), Bacterial Endotoxin (Ph. Eur.), Sterility (Ph. Eur.) and Container Closure Integrity (Dye incursion). For all quality attributes tested on stability except for RNA integrity, the acceptance criteria for release and stability testing throughout shelf life are the same.

The specifications document for finished product in section 3.2.P.5.1 of the dossier includes a comprehensive panel of relevant tests along with corresponding acceptance criteria.

With the exception of osmolality, volume of injections in containers, HPLC-CAD (lipid identities) and RT-PCR (identity of encoded RNA sequence), which are performed only at FP release, all other analytical procedures are conducted at release and stability studies for finished product. It is stated by the applicant that the acceptance criteria used for stability during shelf-life will be the same as the acceptance criteria used for lot release.

Several questions in relation to the acceptance criteria in the FP specifications were raised during the procedure (i.e. the LNP size, polydispersity, RNA encapsulation, in-vitro expression and RNA integrity). The acceptance criteria were tightened.

For potency, RNA integrity, RNA encapsulation, lipid content and polydispersity index, the acceptance criteria will be re-assessed during Q2 2021 in order to ensure a consistent product quality by providing additional information to enhance the control strategy. This is found acceptable subject to a specific obligation. **(SO2)**

The vial contains an overfill in order to ensure that the full required volume (5 doses) can be delivered following dilution and administration in line with the product information. The finished product specification includes a test to confirm the extractable volume from the vial provides 5 doses. During the procedure the applicant proposed to update the product information and instructions for use to indicate that up to 6 doses can be delivered from the vial. This proposed change to the product information was not considered acceptable as no supporting data were provided to demonstrate that 6 doses can be consistently extracted. In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses **(REC21)**.

A risk evaluation regarding the risk of N-nitrosamines impurities was provided concluding that there is no risk of the presence of nitrosamines in the finished product taking into account the active

substance, the finished product formulation and primary packaging. The risk assessment is considered acceptable.

It is recommended that a risk assessment should be provided with respect to the potential presence of elemental impurities in the active product based on the general principles outlined in Section 5.1 of ICH Q3D (**REC17**).

A question was raised during the procedure since no information and discussion was provided in the dossier on lipid-related impurities originating from the degradation of the LNP. It is argued by the applicant that with respect to potential lipid-related impurities originating from the degradation of LNPs, no degradation of the LNP FP has been observed in the stability studies at the recommended storage temperature (-70 to -90 °C) for the LNP as shown by specifications for size and polydispersity, RNA encapsulation, RNA and lipid content and RNA integrity quality attributes. This is acknowledged. In addition, further evaluation of lipid-related impurities in the finished product should be performed and the results submitted and discussed in the frame of a specific obligation (**SO2**).

Analytical methods

The analytical methods used have been adequately described and (non-compendial methods) appropriately validated in accordance with ICH guidelines.

Batch analysis

The dossier includes release testing results of four recently manufactured GMP-batches. These finished product GMP batches were manufactured at the commercial FP manufacturing site. The release data for these GMP-batches are compared to min-max ranges of the small-scale clinical batches as well as to the results of the emergency supply lots. It is agreed that the differences noted are few and minor for all tests included in the FP specification. Therefore, it can be concluded that comparability has been sufficiently demonstrated for the attributes tested given the pandemic situation and considering that further data is to be provided in the frame of a specific obligation. In addition, the comparison will be further extended with additional characterization testing on future PPQ-batches of finished product. The applicant has confirmed that testing will be performed according to the finished product comparability testing protocol. and the results will be provided in the frame of specific obligation (**SO3**).

Reference materials

The finished product reference materials is the same as for active substance.

Stability of the product

A shelf-life of 6 months for the finished product is proposed when stored at the recommended storage condition of -90°C to -60°C.

The applicant has provided stability results up to 6 months at -80 to -60°C of one clinical batch and up to 6 months of a non-clinical batch of finished product. Two weeks data are also provided for two emergency supply under recommended storage conditions. In addition, there are newly initiated stability studies on the recently manufactured GMP-batches as well as plans to initiate stability studies on the future PPQ-batches.

Stability data have also been provided at accelerated (-40°C to +5°C) and stressed (+25°C to +30°C) storage conditions.

The stability studies are performed in accordance with ICH Q5C (Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products) and the same or representative container-

closure system are used in these stability studies as will be used for commercial batches. The test methods used are stability indicating.

Overall, the presented stability data indicate no signs of degradation, significant trends or changes in terms of quality at the recommended storage condition (-90 to -60°C).

The applicant has provided updated reports from the ongoing stability studies and the presented data are considered sufficient and in support of the shelf-life claim since comparability has been sufficiently demonstrated between commercial scale GMP batches and the small-scale clinical batches.

In addition, the initial in-use period for the thawed, undiluted vial is 5 days at 2-8°C followed by storage at up to 30°C for not more than 2 hours. This is found acceptable.

Chemical and physical in-use stability has also been demonstrated for 6 hours at 2°C to 30°C after dilution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

It is described that the future PPQ-lots will be enrolled in the stability program and the stability protocol has been defined in the dossier. This is acceptable; however, the applicant should commit to provide the 6 months stability data for the PPQ-batches for assessment as soon as they are available. (**REC20**). Notwithstanding requests for further stability updates, in accordance with EU GMP guidelines, any confirmed out-of-specification result, or significant negative trend, should be reported to the Rapporteur and EMA.

It has been clarified by the applicant that results on photostability testing studies will be provided for assessment (**REC19**).

It is recommended that the applicant should investigate the opportunities for an increased temperature at long term storage conditions for the finished product from -70°C to -20°C. In addition, the applicant should investigate the possibility to prolong the in-use storage time (before dilution) of 5 days at 2-8°C as well as the possibilities to extend the claims for transport conditions at 2-8°C (**REC22**).

A shelf-life of 6 months for the finished product at -90 to -60°C is accepted.

Adventitious agents

Adventitious agents' safety evaluation has been provided for the AS manufacturing sites and for the finished product manufacturing site.

Reagents used in active substance manufacturing and in the establishment of the MCB and WCB are the only materials of animal origin used in the manufacture of BNT162b2. The applicant has identified contamination of the product by Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) agents as the main theoretical risk associated with these ingredients and it is deemed of minimal risk.

Additional clarifications were requested and provided for a number of other materials.

Sufficient details on the aseptic validation filling and media fills have been provided. Furthermore, adequate testing for bioburden and endotoxin is performed at different stages of the manufacturing process. Therefore, no additional concerns are raised.

2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

During the procedure, a number of issues were highlighted relating to the GMP status of the manufacture of the active substance and of the testing sites of the finished product for the purpose of batch release, the comparability between clinical and commercial material and the absence of validation data on finished product manufactured at the commercial site. These issues were classified as Major Objections (MOs).

After further information was obtained from the sites and inspectors, questions regarding the manufacturing were addressed and manufacturing authorisations and GMP certificates are in place for all active substance and finished product manufacturing and testing sites.

Some of the proposed sites for batch control testing are currently located in the USA. The following time-limited derogation has been introduced as a condition to the MA:

'In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 August 2021. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by the 31 August 2021 at the latest, in line with the agreed plan for this transfer of testing. Progress reports have to be submitted on 31 March 2021 and included in the annual renewal application'.

Additional data have been submitted by the applicant during the procedure in response to the other MOs and other questions raised.

Having considered the emergency situation and the quality documentation provided, the CHMP imposed some specific obligations (SOs) with clearly defined due dates (refer to Conclusions for details). In addition, the CHMP adopted some Recommendations (RECs) to be addressed by the Applicant.

In addition, it should be ensured that, in accordance with Annex I of Directive 2001/83/EC and Article 16 of Regulation (EC) No 726/2004, the active substance and finished product are manufactured and controlled by means of processes and methods in compliance with the latest state of scientific and technical progress. As a consequence, the manufacturing processes and controls (including the specifications) shall be designed to ensure product consistency and a product quality of at least shown to be safe and efficacious in clinical trials and shall introduce any subsequent changes to their manufacturing process and controls as needed.

Active substance

Overall, the information provided is satisfactory. However, certain information is still pending due to the very short time frame of product development and will either be updated in the dossier imminently or further addressed in specific obligations and other post-approval measures.

Information on the manufacturing process and process controls for the manufacturing sites Andover and BNT Mainz & Rentschler have been provided and are considered satisfactory.

Two active substance processes have been used during the development; Process 1 and 2. The major changes between AS Process 1 and 2 are: increased process scale, DNA template changed from a PCR template to linearised plasmid DNA, magnetic bead purification replaced with proteinase K digestion and UFDF steps. Based on the differences observed between batches manufactured by active substance Process 1 and 2 for the CQA mRNA integrity and lack of characterisation data, a MO was raised regarding comparability, characterisation and clinical qualification of the one proposed acceptance criteria. Biological characterisation of the active substance was limited, and additional data and discussion were requested to address functionality. Additional characterisation data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay **(S01)**.

Truncated RNA species are regarded as product-related impurities and can be expected due to the principle of the in-vitro transcription reaction (i.e. directional polymerase activity) and (theoretical) hydrolysis during manufacturing. Analysis of RNase treated samples showed that all species detected

by the capillary gel electrophoresis (CGE)-based method are composed of RNA. Manufacturing consistency with respect to fragmented species has been sufficiently demonstrated.

There were some differences in truncated RNA species level, however further analyses revealed a comparable overall fragmentation profile among Process 1 and Process 2 active substance batches. Additionally, oligonucleotide mapping data demonstrated no significant differences observed between Process 1 and Process 2 active substance batches.

The company does not expect truncated transcripts formulated in the finished product to pose a safety or efficacy concern, as in their view no protein expression is expected from truncated transcripts. Further, clinical trials with process 1 material have not revealed major safety concerns to date. Truncated BNT162b2 RNA species lacking either the 5' cap or the poly(A) tail are expected to be rapidly targeted for degradation in the cytoplasm or would show a decrease or loss of translation efficiency. Preliminary characterization data on isolated fragment species suggest that fragment species predominantly include the 5'-cap but lack the poly(A) tail, supporting the hypothesis that most fragments would arise from premature termination in the IVT reaction.

However, as the overall characterisation of the truncated species is still limited, additional analysis of truncated species, additional translated protein characterisation, additional characterisation of lipid-related impurities and potential lipid-RNA species should be provided to support that they are not impacting clinical performance in terms of safety and/or efficacy. The current specification allows for a certain level of truncated mRNA species to be present however data from recent batches have shown levels of truncated species below that level. No related safety issues have been identified in the clinical studies thus far in subjects who received vaccine containing up to a certain level of truncated species. Therefore, the current specification is considered acceptable subject to the submission of additional data in the frame of a specific obligation (**SO1**).

Based on available data, the proposed specification for active substance is acceptable with respect to the attributes chosen for routine release testing. However, the length of the poly(A) tails in BNT162b2 active substance is critical for RNA stability and translational efficiency and therefore should be introduced in active substance release testing in the frame of a specific obligation (**SO2**). Moreover, the active substance specification acceptance limits should be re-assessed and revised as appropriate, as further data become available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability (**SO2**).

It is noted that the Applicant states that testing is currently in progress on the clinical batches and data for these batches, as well as any new data available for the primary process validation batches, will be provided. Based on the limited stability data presented, a shelf-life is approved for the active substance.

Finished product

The finished product is a preservative-free, multi-dose concentrate to be diluted for intramuscular injection, intended for 5 doses. The finished product is a sterile dispersion of RNA-containing lipid nanoparticles (LNPs) in aqueous cryoprotectant buffer.

The formulation development studies of the RNA containing lipid nanoparticles have been thoroughly described including studies that were performed with available active substance, representative of the mRNA platform and included in the finished product.

The development of the manufacturing process is extensively described, and critical process parameters are defined.

The manufacturing process includes lipid nanoparticle fabrication and bulk finished product formulation followed by fill and finish, and the process has been acceptably described.

Comparability between the commercial finished product and the clinical finished product has been sufficiently demonstrated for the attributes tested and will be subject to a specific obligation.

Limited data on the finished product batches manufactured at the commercial facility (entire manufacturing process at the commercial site Pfizer, Puurs, at commercial scale, active substance from process 2) were presented. A process validation plan for PPQ lots has been provided.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports.

Further data was requested in order to conclude on the consistency of finished product manufacturing, to assure comparability between the commercial product with the product used in clinical trials, and to support the claimed finished product shelf-life and storage conditions. A process validation plan for PPQ lots has been provided. Process validation (PPQ) for commercial scale batches were initiated, and a summary report from one PPQ validation batch was provided.

In summary, given that an acceptable validation program, also comprising the commercial facility at Puurs, Belgium, has been established, and a summary report from one PPQ validation batch was provided, the information on process validation is considered acceptable subject to the agreed specific obligation that the MAH should provide additional validation data **(S03)**.

The specifications for finished product include a comprehensive panel of relevant tests along with corresponding acceptance criteria. Several issues in relation to the acceptance criteria in the finished product specifications were raised, i.e. the LNP size, polydispersity, RNA encapsulation, in-vitro expression and RNA integrity. Whilst FP specifications were subsequently amended and overall found to be acceptable, the acceptance limits should be re-assessed, and revised as appropriate, as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability **(S02)**.

Two novel excipients are included in the LNP. Complete information is not provided for both the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. In order to assure comprehensive control throughout the lifecycle of the finished product and to ensure batch to batch consistency, further information needs to be submitted regarding the synthetic process and control strategy in line with specific obligations **(S04, S05)**.

Lipid-related impurities have been observed in some recently manufactured finished product batches. For the batches with lipid-related impurities the existing quality control parameters including RNA integrity remain unchanged.

Considering the above and the emergency situation, the characterisation of the active substance and finished product is considered acceptable, and the proposed specifications for RNA Integrity and 5'-Cap are considered to be scientifically justified and acceptable. Nevertheless, additional data to complete the characterisation of the active substance and finished product and additional clinical data from batches currently in use in ongoing clinical studies, are considered important to confirm the clinical qualification of these specifications. These data are requested to be provided as specific obligations to the applied conditional marketing authorisation **(S01, S02)**.

Efficacy, safety and immunogenicity was demonstrated using clinical batches of vaccine from Process 1. The commercial batches are produced using a different process (Process 2), and the comparability of these processes relies on demonstration of comparable biological, chemical and physical characteristics of the active substance and finished product.

The characterisation and control of active substance and finished product are limited in relation to critical quality attributes and impurities. The suitability of the analytical methods used for control of potency and poly(A) tail have not been fully demonstrated.

Data demonstrate the presence of significant amounts of truncated/modified forms of mRNA at somewhat higher levels in the batches manufactured with the commercial process as compared to material used in clinical trials. These forms are poorly characterised, and the limited data provided for protein expression do not fully address the uncertainties relating to the risk of translating proteins/peptides other than the intended spike protein.

The control strategy for active substance and finished product is important to guarantee acceptable quality and ensure batch to batch consistency of the finished product. Regarding the proposed control strategy, questions were raised both with regard to the suitability of the test methods used and the acceptance criteria for some tests.

Based on the above, the following uncertainties are considered to be of importance for the benefit-risk assessment:

- Truncated and modified RNA are present as impurities. Considering the low dose of mRNA (30 µg), the impurities are not considered a safety issue based on general toxicological principles. However, when present in the cell there is a possibility that aberrant proteins will be expressed with possibilities for unwanted immunological events. The risk of this occurring is considered low based on the following observations and considerations:
 - Such impurities were present in the vaccine used in the Phase 3 clinical trials with an acceptable safety profile. Although the lack of characterisation hinders a full comparability evaluation there is no indication that there would be important qualitative differences in the nature of these impurities.
 - The high levels of these impurities reflect the instability of RNA resulting in generation of RNA fragments both in the transcription step and thereafter. Based on electrophoretic data it appears that there is a diverse set of fragments. Although not confirmed, it is unlikely that these RNA molecules to a large extent would be mRNA molecules with intact 5'-cap and 3'-polyA.
 - The level of any individual aberrant mRNA species would in any way be magnitudes lower than the level of the intact mRNA and this would be mirrored by the level of protein expression. The amount of the protein would be expected to be too low to elicit an immune response. The spike protein is a highly immunogenic protein and immunodominance would also ascertain that the immune response to the aberrant protein would be non-significant.
- Lipid related impurities were observed in recently produced finished product batches. Based on the low dose (30 µg mRNA) it is considered that the amounts of these impurities are too low to be of toxicological significance.

2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects

The quality of this medicinal product, submitted in the emergency context of the current (COVID-19) pandemic, is considered to be sufficiently consistent and acceptable subject to the specific obligations abovementioned.

In general, physicochemical and biological aspects relevant to the clinical performance of the product have been investigated and are controlled in an acceptable way. While the characterisation data still

need to be completed, the results of tests carried out indicate consistency of product quality characteristics, and these in turn lead to the conclusion that from a quality perspective the product is expected to have a satisfactory clinical performance.

The submitted information indicate that currently manufactured product batches are of a quality that is appropriate and sufficiently comparable to that of clinical development batches. However, to ensure that the quality of future batches will also remain appropriate and comparable to that of clinical development batches over the life cycle of the medicinal product a number of issues are expected to be addressed through fulfilment of specific obligations, within defined time frames.

The CHMP has identified the following specific obligations to address the identified quality development issues that may have a potential impact on the safe and effective use of the medicinal product, and which therefore are needed to achieve comprehensive pharmaceutical (quality) data and controls for the product. The specific points that need to be addressed in order to fulfil the imposed specific obligations are detailed below.

In addition, and in accordance with Article 16 of regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall inform the Agency of any information which might influence the quality of the medicinal product concerned, such as any necessary tightening of the finished product specifications earlier than July 2021. This is also related to the general obligation to vary the terms of the marketing authorisation to take into account the technical and scientific progress and enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods.

In the context of the conditional marketing authorisation, the applicant should fulfil the following specific obligations (SOs):

- SO1: In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021.**
- SO2: In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021.**
- SO3: In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data. **Due date: March 2021.**
- SO4: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315. **Due date: July 2021, Interim reports: January 2021, April 2021.**
- SO5: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159. **Due date: July 2021, Interim reports: January 2021, April 2021.**

As regards SO1, the following data are requested in order to complete the information on the active substance and finished product characterisation.

- a) Additional data is to be provided to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Data are expected to cover batches used in clinical trials (for which the characterisation data could be available earlier) and the PPQ batches. These data should address results from ion pairing RP-HPLC addressing 5'cap levels and presence of the poly(A) tail. These data should further address the potential for translation into

truncated S1S2 proteins/peptides or other proteins/peptides. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided. Any homology between translated proteins (other than the intended spike protein) and human proteins that may, due to molecular mimicry, potentially cause an autoimmune process should be evaluated. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021, and on a monthly basis.**

- b) The analysis of the main peak of the RNA integrity test representing the full-length RNA, should be also undertaken addressing 5'cap levels and presence of the poly (A) tail. **Due date: July 2021. Interim report: March 2021**
- c) Additional data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay. Protein heterogeneity, resulting in broad bands on the WB and uncertainties in the theoretical intact molecular weight of the spike protein, is assumed to be due to glycosylation. Therefore, to further confirm protein identities, enzymatic deglycosylation of the expressed proteins followed by WB analysis should be performed. Correlation with the calculated molecular weights of the intact S1S2 protein should be demonstrated. **Due date: July 2021. Interim report: March 2021**

As regards SO2, the following data are requested to be provided in order to ensure a comprehensive control strategy, including active substance and finished product specifications:

- a) The active substance and finished product specifications acceptance limits, should be re-assessed and revised as appropriate, as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability and stability data of the product. Comprehensive data should be provided comprising batch analyses of a suitable number of commercial batches as well as analyses of batches that have been used in the (ongoing) clinical trials. **Due date: July 2021, Interim reports March 2021, and on a monthly basis.**
- b) Poly(A) tail length is considered a critical attribute, which should be controlled on each batch, even though comparable results were obtained until now. An active substance specification to control poly(A) length should be introduced. A suitable method should be developed and appropriate acceptance criteria should be set. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- c) The poly(A) tail percentage is considered a critical attribute, but uncertainties remain on the suitability of the method. Additional data should be provided to support the suitability of the method used for %poly(A) tail or an alternative suitable assay should be developed and introduced. The %poly(A) tail should be characterised following any future active substance process changes. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- d) Since mRNA integrity and polydispersity are CQAs for the efficacy of the medicinal product, the finished product acceptance criteria for these parameters should be revised as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021.**
- e) Additional data should be provided to support the suitability of the method used for potency determination or an alternative suitable assay for this purpose should be developed and introduced. Then the finished product acceptance criteria for potency should be revised accordingly. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- f) Lipid-related impurities should be further evaluated. An appropriate control strategy should be introduced, suitably justified and provided for assessment during Q2 2021. **Due date: July**

**2021, Interim reports (LMS content in commercial FP batches, investigation results):
March 2021, and on a monthly basis.**

As regards SO3, the following data are requested to be provided in order to ensure batch to batch consistency and to complete the information on process validation of the finished product manufacturing process.

- a) Full commercial scale finished product PPQ-batches will be manufactured at the commercial facility Pfizer Puurs, Belgium. The applicant should provide the summary report on the completed commercial scale process validation activities. **Due date: March 2021.**
- b) The applicant should perform testing of future process validation-batches of finished product according to the extended comparability testing protocol and the results should be provided for assessment. **Due date: March 2021.**

As regards SO4, the data are requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315 in order to improve the impurity control strategy, assure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0315 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided. **Due date: January 2021**
- b) Differences in the manufacturing process between two suppliers should be described and possible impact on impurity profile should be discussed **by July 2021. Interim report: January 2021**
- c) Information and justification of quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- d) Information and justification on critical steps and intermediates (including specifications) should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0315 and should also be evaluated during stability studies. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data becomes available and revised, as appropriate. **Due date: July 2021**
- g) The specification limit for assay should be tightened based on the provided batch data to improve the quality control strategy of the finished product. **Due date: July 2021**
- h) Detailed method validation reports for assay, impurities, and residual solvents for ALC-0315 should be provided. **Due date: July 2021**
- i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**

As regards SO5, the following data is requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for ALC-0159 in order to improve impurity control strategy, assure comprehensive control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the active product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0159 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided. **Due date: January 2021**
- b) Information and quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided. Relevant acceptance criteria for molecular weight and polydispersity should be included in the specification for the starting material carboxy-MPEG. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- c) Information and justification of critical steps and intermediates (including specifications) should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- d) The specification limit for assay should be tightened based on batch data in order to provide a more stringent quality control of the finished product. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0159 and should also be evaluated during stability studies. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data are available and revised, as appropriate. **Due date: July 2021**
- g) Acceptance criteria for tetrahydrofuran should be added to the specification for ALC-0159, unless otherwise justified, as it is included as a solvent in step 2 of the synthesis. **Due date: January 2021**
- h) Detailed method validation reports for assay, impurities and residual solvents for ALC-0159 should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**

2.2.6. Recommendations for future quality development

In the context of the obligation of the Marketing Authorisation Holder (MAH) to take due account of technical and scientific progress, the CHMP recommends the following points for investigation:

Active substance

1. The MAH should implement relevant testing strategies to ensure an adequate microbiological control for the starting materials.
2. The MAH should implement a relevant testing strategy to ensure that HEPES (Pfizer) raw material, included in the formulation buffer of FP, is free from contaminating RNases.
3. The MAH should implement in-house functional activity analytical methods for release testing of enzymes used in the manufacturing process at all relevant manufacturing sites, by Q1 2021.
4. The MAH should reassess the specification for the linear DNA template purity and impurities. The Applicant has already agreed to supply these by Q2 2021.
5. The MAH should perform and document a gap analysis to identify any supplemental qualification needed to align the methods used for the DNA template control with ICH requirements. The gaps identified should be addressed either prior to transferring the methods to relevant sites or during the transfer activities.
6. The MAH should provide active substance process validation data regarding the finalised

indirect filter qualification assessment and the shipping validation between sites.

7. The MAH should provide the results of the studies performed to enhance the robustness of the DNase digestion step.
8. The MAH should tighten the low limits of the proven acceptable ranges for the target volumes for ATP and CTP, to the levels needed to ensure a sufficiently high mRNA integrity in the active substance manufacturing process.
9. The MAH should comprehensively describe the capability of the next generation sequencing technology platform to detect lower amounts of RNA species of alternative sequence in the presence of the correct, more abundant RNA for the active substance.
10. The MAH should discuss the results and the assay suitability for the cell-based flow cytometry and the western blot method used for biological characterization of protein expression for the active substance.
11. The MAH should provide a summary of the validation/verification status of the immunoblot analytical procedure used to detect double stranded RNA (dsRNA) in BNT162b2 active substance.
12. In order to improve the control strategy, the MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference standards for the active substance.

Finished Product

13. The updated results from the finished product leachables studies should be provided for assessment.
14. In order to ensure batch to batch consistency of the finished product the MAH should expand the description of the manufacturing process with more details. (1) When the batch size is twice the original one, the range number of active substance bags and active substance batches to be thawed, and the number of mixers should be stated. (2) The MAH should confirm the configuration of filters used in finished product manufacture. (3) The surface area of the sterile filter should be adapted to the batch size, unless otherwise justified; (4) process control for RNA content prior to dilution is important, particularly if several runs of TFF are performed in parallel with batch sizes
15. Data on verification of in-process test methods should be provided for assessment during Q1 2021.
16. In order to improve the control strategy, the MAH should provide results of the validation plan phase 2 of the rapid sterility test for assessment before implementation.
17. A risk assessment should be provided with respect to the potential presence of elemental impurities in the active product based on the general principles outlined in Section 5.1 of ICH Q3D and Ph. Eur. monograph Pharmaceutical Preparations (2619). A summary of this risk assessment should be submitted. The risk assessment should cover all relevant elements and sources in accordance with the guideline. The summary must enable a quantitative comparison of observed or predicted levels with the PDE's given in the guideline. It should contain what is necessary to evaluate the appropriateness and completeness of the risk assessment, including any assumptions, calculations etc. made. The control strategy for elemental impurities should be justified based on the risk assessment.
18. The MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference materials for finished product testing.
19. In order to provide further information regarding the stability of finished product, Results from photostability testing and temperature cycling studies of the finished product should be provided for assessment in Q1 2021.
20. The applicant should provide the 6 months stability data for the finished product process performance qualification batches for assessment as soon as they are available.
21. This applicant proposed change to the product information to indicate that up to 6 doses can

be delivered from the vial was not considered acceptable as no supporting data was provided. In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses.

22. The MAH should investigate the opportunities for an increased temperature at long term storage conditions for the finished product from -70 °C to -20 °C. In addition, the MAH should investigate the possibility to prolong the in-use storage time (before dilution) of 5 days at 2-8 °C as well as the possibilities to extend the claims for transport conditions at 2-8 °C.
23. The MAH should provide the results for assessment from the filter validation as soon as they are available.

2.3. Non-clinical aspects

GLP inspections

The pivotal toxicological studies are stated to be GLP compliant by the Applicant. There were some issues identified during the assessment with repeat-dose toxicity study #38166 regarding the documentation which have led to a study audit GLP inspection conducted by the local German GLP Compliance Monitoring Authority at the facility where the study was performed, in November 2020. All the answers to the issues were acknowledged by the CHMP. The Applicant gave also comments on these issues. In light of all the elements provided, the issues identified were considered resolved.

With regard to repeat-dose toxicity study #20GR142 the only major concern identified was resolved with the answers from the Applicant that were considered satisfactory by the CHMP.

2.3.1. Pharmacology

The pharmacology dossier is based on initial studies of the functionality of the BNT162b2 (V9) RNA-based product and the encoded SARS-CoV-2 P2 S protein as well as on supporting studies of SARS-CoV-2 P2 S protein structure. This is followed by characterisation of the humoral and cellular immune response in mouse and nonhuman primate upon immunization with BNT162b2 (V9) and ends up with a SARS-CoV-2 challenge study of BNT162b2 (V9) immunized nonhuman primates.

No secondary pharmacodynamic, safety pharmacology or pharmacodynamic drug interaction studies have been conducted with BNT162b2 due to the nature of the RNA-based vaccine product, which is according to applicable guidelines (WHO guideline on nonclinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series, No. 927, 2005).

Mechanism of action

SARS-CoV-2 infects the body by the use of the Spike protein (S) to attach to specific cell surface receptors, of which the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) may constitute a major part, as recently suggested. In addition to the initial attachment to a host cell, the S protein is also responsible for viral envelope fusion with the host cell membrane resulting in genome release. Due to its indispensable role, the S protein is a major target of virus neutralizing antibodies and has become a key antigen for vaccine development. By immunisation with the modified RNA (modRNA) product BNT162b2, encoding for the S protein, the intention is to trigger a strong and relatively long-lasting production of high affinity virus neutralizing antibodies, which can act through blocking the S-protein and its receptor-binding domain (RBD) interaction with host cell receptors but also by opsonisation mediated virus clearance. In addition, the immunisation with BNT162b2 is also intended to elicit a concomitant T cell response of the Th1 type, supporting the B cells responsible for the production of S-specific antibodies and cytotoxic T cells that kill virus infected cells.

The S protein is a trimeric class I fusion protein that exists in a metastable prefusion conformation before engaging with a target cell. BNT162b2 encodes a P2 mutant (P2 S) variant of S where two consecutive proline mutations have been introduced in order to lock the RBD in the prefusion conformation. In addition, BNT162b2 is nucleoside-modified by a substitution of 1-methyl-pseudouridine for uridine and thus its inherent adjuvant activity mediated by binding to innate immune sensors such as toll-like receptors (TLRs) 7 and 8, is dampened, but not abrogated. Furthermore, the structural elements of the vector backbones of the BNT162b2 are optimised for prolonged and strong translation of the antigen-encoding RNA.

The potency of the RNA vaccine is further optimised by encapsulation of the RNA into lipid nano particles (LNPs), which protects the RNA from degradation by RNases and enable transfection of host cells after intramuscular (i.m.) delivery. The functional and ionizable lipid, ALC-0315, is identified as the primary driver of delivery as it allows the LNPs to have a neutral charge in a physiological environment to facilitate internalization; the endosomal environment exhibits a positive charge and therefore triggers the translocation of RNA into the cytosol (Midoux & Pichon, 2015; Hassett et al, 2019; Patel et al, 2019); ALC-0159 is included in the formulation to provide a steric barrier to: 1) facilitate the control of particle size and homogeneity during manufacturing and product storage, and 2) regulate the association of plasma and proteins with the LNP surface. The composition of the LNPs may also affect the distribution of injected BNT162b2. In addition, it cannot be excluded the LNP composition contributes to the overall immunogenicity.

Administration of LNP-formulated RNA vaccines IM results in transient local inflammation that drives recruitment of neutrophils and antigen presenting cells (APCs) to the site of delivery. Recruited APCs are capable of LNP uptake and protein expression and can subsequently migrate to the local draining lymph nodes where T cell priming occurs. In general, following endocytosis of LNPs, the mRNA is released from the endosome into the host cell cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). The process of an RNA vaccine-elicited immune response has been demonstrated in both murine and nonhuman primate models (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Primary pharmacodynamic studies

Primary pharmacodynamic studies in vitro

To confirm the functionality of the BNT162b2 (V9) RNA-based product, protein expression, transfection frequency from BNT162b2 and cell surface expression of the SARS-CoV-2 P2 S protein antigen was assessed. BNT162b2 (V9) transfection of HEK293T cells indicated SARS-CoV-2 P2 S was correctly expressed on the cell surface, as indicated by flow cytometry staining of non-permeabilized cells with an anti-S1 monoclonal antibody. In addition, the cellular localisation of expressed S1 protein was investigated. The S protein co-localized with an ER marker, as detected by immunofluorescence experiments in HEK293T cells expressing BNT162b2-RNA, suggesting the S protein is processed within the ER.

In a set of supportive studies, it was investigated whether BNT162b2 RNA encodes for an amino acid sequence that authentically express the ACE2 binding site (RBD). Recombinant P2 S was expressed from DNA encoding for the same amino acid sequence as BNT162b2 RNA encodes for. Flow cytometry staining with spike protein (S) binding agents, as human ACE2 and monoclonal antibodies known to bind to authentic S-protein all indicated an authentically presented P2 S protein and ACE2 binding site. Low nanomolar affinity of P2 S binding to ACE2 PD and B38 mAb was demonstrated with the use of biolayer Interferometry.

To further structurally characterize the P2 spike protein, a cryo-electron microscopy (cryoEM) investigation of purified P2 S, expressed from DNA, was conducted. The cryoEM revealed, according to

the Applicant, a particle population closely resembling the prefusion conformation of SARS-CoV-2 spike protein. By fitting a previously published atomic model on to a processed and refined cryoEM dataset, a rebuilt model was obtained showing good agreement with reported structures of prefusion full-length wild type S and its ectodomain with P2 mutations. In the prefusion state the RBD undergo hinge-like conformational movements and can either be in an “up” position (open for receptor binding) or in a “down” position (closed for receptor binding). Three-dimensional classification of the dataset showed a class of particles that was in the conformation one RBD ‘up’ and two RBD ‘down’. This partly open conformation represented 20.4% of the trimeric molecules. The remainder were in the all RBD ‘down’ conformation. Although potent neutralizing epitopes have been described when the RBD is in the “heads down” closed conformation, the “heads up” receptor accessible conformation exposes a potentially greater breadth of neutralizing antibody targets. It is concluded that antibodies to both the up and down conformations will potentially be formed upon immunisation with the P2 S encoding BNT162b2.

Primary pharmacodynamic studies in vivo

The humoral and cellular immune response following IM administration of BNT162b2 (V9) was investigated in mice and nonhuman primates. The choice and relevance of the mouse for pharmacological animal model studies was based on the in-depth knowledge about the suitability, dosing and immunization regimen of BALB/c mice for RNA-based vaccine development. Non-human primates were chosen as they are a higher-ordered species, more closely related to humans, which may better reflect immune responses in humans. The selection of rats as the toxicology test species is consistent with the World Health Organization (WHO) guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). The documents recommend conducting vaccine toxicity studies in a species which mounts an immune response to the vaccine. The Wistar Han (WH) rat developed an antigen-specific immune response following BNT162b2 vaccination.

Balb/c, females were immunized IM on day 0 with 0.2, 1 or 5 µg RNA/animal of BNT162b2 (V9), or with buffer alone (n=8). Blood samples were collected on Days 7, 14, 21 and 28 after immunization. The IgG antibody response to SARS-CoV-2- RBD or S1 was analysed by ELISA. Immunization with BNT162b2 induced IgGs that bound to S1 and RBD, as detected by ELISA, and on day 28 after immunization showed a binding affinity of KD 12 nM or 0.99 nM (geometric mean) respectively, as detected by surface plasmon resonance.

To further characterise the antibody response to BNT162b2 and its potential capacity to reduce SARS-CoV-2 infections, a pseudo virus type neutralization assay (pVNT) was used as a surrogate of virus neutralization since studies with authentic SARS-CoV-2 requires a BSL3 containment. The pVNT was based on a recombinant replication-deficient vesicular stomatitis virus (VSV) vector that had been pseudotyped with SARS-CoV-2 S protein according to published protocols. A dose-dependent increases in SARS-CoV-2-S VSV pseudovirus neutralizing antibodies were observed in sera from BNT162b2-immunized mice. On day 14, the difference of the group treated with 5 µg RNA compared to the buffer control was statistically significant ($p = 0.0010$). On days 21 and 28, the differences of the groups treated with 1 µg and 5 µg BNT162b2 compared to the buffer control were statistically significant. The relevance of the pseudovirus assay for authentic SARS-CoV-2 was not discussed. For technical reasons, it was not possible to determine a ratio of neutralizing to non-neutralizing antibodies.

Immunisation of mice with BNT162b2 also induced IFN-γ secreting cells of both the CD4+ and CD8+ T-cell subsets. This was shown by ELISPOT after *ex vivo* re-stimulation of splenocytes with an S-protein overlapping peptide pool Day 28 after immunization. Cytokine profiling was also carried out by Multiplex analysis of cytokine release from the Day 28 Splenocytes. High levels of the Th1 cytokines IFNγ and IL-2 but minute amounts of the Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-13 were detected after re-stimulation with S but not RBD overlapping peptide mix. The much higher immune cellular responses

elicited against the S1 protein compared to the RBD domain could be explained by the presence of significantly more T cell epitopes in the larger full-length S peptide mix (in addition, S1 covers the RBD domain). It should be emphasized that cellular immune reactivity is much more important against S1 than against the RBD domain, where neutralizing antibodies are more important to the latter. In addition, an elevated secretion of TNF α , GM-CSF, IL-1 β , IL-12p70 and IL-18 was recorded after re-stimulation. In order to characterize the immunophenotype of B- and T-cells appearing in lymph nodes from mice immunized with BNT162b2 (V9), B- and T-cell subsets in draining lymph node cells were quantified by flow cytometry 12 days after immunization. Higher numbers of B cells were observed in the samples from mice that received BNT162b2 compared to controls. That included plasma cells, class switched IgG1- and IgG2a-positive B cells, and germinal centre B cells. T-cell counts were elevated, particularly numbers of T follicular helper (Tfh) cells, including subsets with ICOS upregulation, which play an essential role in the formation of germinal centres (Hutloff 2015).

In the nonhuman primate (rhesus macaques) studies, BNT162b2 (V9) was shown to be immunogenic after intramuscular administration. The serum concentrations of both S1-binding and the SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres were at least an order of magnitude higher after BNT162b2 immunization of rhesus macaques than for the panel of SARS-CoV-2 convalescent human sera. In this study, total antibody response is measured using a luminex assay and results expressed on U/ml and for the neutralization assay results are expressed in VNT 50.

Antigen specific S-reactive T-cell response after BNT162b2 immunization of the macaques was measured by ELISPOT and ICS. While S-specific T cells were low to undetectable in naïve animals, strong IFN γ but minimal IL-4 ELISPOT responses were detected after the second 30 or 100 μ g dose of the BNT162b2. Intra cellular staining (ICS) confirmed that BNT162b2 immunization elicited strong S-specific IFN γ producing T cell responses, including a higher frequency of CD4+ T cells that produced IFN γ , IL-2, or TNF-alpha but a lower frequency of CD4+ cells that produce IL-4. An S-specific IFN γ producing CD8+ T cell response was also recorded.

A challenge study in rhesus macaques was conducted as nonclinical proof of concept (PoC). Rhesus macaques share a 100% homology with the human ACE2 sequence that interacts with the RBD of the S protein. BNT162b2 (V9) immunized macaques were challenged with SARS-CoV-2 intra nasally and intratracheally 55 days after the second immunization with BNT162b2. Rhesus macaques were immunized on days 0 and 21, in order to align with the clinical vaccination regimen. Some other COVID-19 vaccine candidates have different prime-boost intervals, such as 4 weeks for both ChAdOx1 (Graham et al., 2020) and mRNA-1273 (Corbett et al., 2020). At the time of challenge, SARS-CoV-2 neutralising titres ranged from 260 to 1,004 in the BNT162b2 (V9)-immunized animals. Neutralising titres were undetectable in animals from the control-immunized and sentinel groups. The presence of SARS-CoV-2 RNA was monitored by nasal and oropharyngeal (OP) swabs and bronchoalveolar lavage (BAL). Viral RNA was detected in BAL fluid from 2 of the 3 control-immunized macaques on Day 3 after challenge and from 1 of 3, on Day 6. At no time point sampled was viral RNA detected in BAL fluid from the BNT162b2 (V9)-immunized and SARS-CoV-2 challenged macaques. The difference in viral RNA detection in BAL fluid between BNT162b2-immunized and control-immunized rhesus macaques after challenge is statistically significant ($p=0.0014$). From control-immunized macaques, viral RNA was detected in nasal swabs obtained on Days 1, 3, and 6 after SARS-CoV-2 challenge; from BNT162b2 (V9)-immunized macaques, viral RNA was detected only in nasal swabs obtained on Day 1 after challenge and not in swabs obtained on Day 3 or subsequently. The pattern of viral RNA detection from OP swabs was similar to that for nasal swabs. No signs of viral RNA detected vaccine-elicited disease enhancement were observed. The viral RNA levels between control-immunized and BNT162b2-immunized animals after challenge were compared by a non-parametric analysis (Friedman's test), and the p-values are 0.0014 for BAL fluid, 0.2622 for nasal swabs, and 0.0007 for OP swabs.

Despite the presence of viral RNA in BAL fluid from challenged control animals, none of the challenged animals, immunized or control, showed clinical signs of illness (weight change, body temperature change, blood oxygen saturation and heart rate). The Applicant concluded, the absence of clinical signs in any of the challenged animals, immunised or control, despite the presence of viral RNA in BAL fluid from challenged control animals, indicates that the 2-4 year old male rhesus monkey challenge model appears to be an infection model, but not a clinical disease model. However, a further investigation by lung radiograph and computerized tomography (CT) was conducted. Radiographic evidence of pulmonary abnormality was observed in challenged controls but not in unchallenged sentinels nor in challenged BNT162b2-immunized animals except for a CT-score signal in 1 of 6 pre infection and 2 out of six at Day 10/EOP in BNT162b immunised animals. The CT score signal was at the same level as the control at Day 10/EOP. No radiographic evidence of vaccine-elicited enhanced disease was observed.

Secondary pharmacodynamic studies

No secondary pharmacodynamics studies were conducted with BNT162b2, which is acceptable to the CHMP.

Safety pharmacology studies

No safety pharmacology studies were conducted with BNT162b2. The Applicant refers to that they are not considered necessary according to the WHO guideline (WHO, 2005). In addition, no findings on vital organ functions have been recorded in the repeat dose toxicology studies. Thus, the absence of safety pharmacology studies is endorsed by the CHMP.

Pharmacodynamic drug interactions studies

No pharmacodynamics drug interaction studies were conducted with BNT162b2. This is agreeable to the CHMP.

2.3.2. Pharmacokinetics

The applicant has determined the pharmacokinetics of the two novel LNP excipients ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid) in plasma and liver as well as their elimination and metabolism in rats. Furthermore, the Applicant has studied the biodistribution of the two novel lipids (in rats) and the biodistribution of a LNP-formulated surrogate luciferase RNA in mice (IV), as well as the biodistribution of a [³H]-Labelled Lipid Nanoparticle-mRNA Formulation in rats (IM).

No traditional pharmacokinetic or biodistribution studies have been performed with the vaccine candidate BNT162b2.

In study PF-07302048_06Jul20_072424, the applicant has used a qualified LC-MS/MS method to support quantitation of the two novel LNP excipients. The bioanalysis methods appear to be adequately characterized and validated for use in the GLP studies.

PK studies with the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Wistar Han rats were IV bolus injected with LNP formulated luciferase-encoding RNA at 1 mg/kg and ALC-0315 and ALC-0159 concentrations at 15,3 mg/kg and 1,96 mg/kg respectively. ALC-0315 and ALC-0159 levels in plasma, liver, urine and faeces were analysed by LC-MS/MS at different time-points up to 2-weeks.

ALC-0315 and ALC-0159 were rapidly cleared from plasma during the first 24 hours with an initial $t_{1/2}$ of 1.62 and 1.72 h, respectively. 24 hours post-dosing, less than 1% of the maximum plasma concentrations remained. A slower clearance rate was observed after 24 hours with ALC-0315 and ALC-0159 terminal elimination $t_{1/2}$ of 139 and 72.7 h, respectively.

Following plasma clearance, the liver appears to be the major organ to which ALC-0315 and ALC-0159 distribute. The applicant has estimated the percent of dose distributed to the liver to be ~60% for ALC-0315 and ~20% for ALC-0159. The observed liver distribution is consistent with the observations from the biodistribution study and the repeat-dose toxicology, both using IM administration.

For ALC-0315 (aminolipid), the maximum detected concentration in the liver (294 µg/g liver) was reached 3 hours after IV injection. ALC-0315 was eliminated slowly from the liver and after 2-weeks the concentration of ALC-0315 was still ~25% of the maximum concentration indicating that ALC-0315 would be eliminated from rat liver in approximately 6-weeks. For ALC-0159 (PEG-lipid), the maximum detected concentration in the liver (15.2 µg/g liver) was reached 30 minutes following IV injection. ALC-0159, was eliminated from the liver faster than ALC-0315 and after 2-weeks the concentration of ALC-0159 was only ~0.04% of the maximum detected concentration. The applicant was asked to discuss the long half-life of ALC-0315 and its effect, discussion on the comparison with patisiran, as well as the impact on the boosts and post treatment contraception duration. The applicant considered that there were no non-clinical safety issues based on the repeat dose toxicity studies at doses (on a mg/kg basis) much greater than administered to humans; this was acceptable to the CHMP.

Both patisiran lipids showed an essentially similar PK profile in clinic with a strongly biphasic profile and long terminal half-lives. According to the applicant, it is difficult to further contextualize the pharmacokinetic data and therefore to understand the safety of these molecules, beyond consideration of dose. There is a large dose differential between the human BNT162b2 dose and the dose used in the toxicity studies (300-1000x) which provides an acceptable safety margin.

Moreover, according to the Applicant given the large difference in dose between the toxicity studies and the clinically efficacious dose (300-1000x), it is unlikely that the administration of a booster dose will lead to significant accumulation. Finally, the applicant is of the opinion that these results support no requirements for contraception. The CHMP found this position agreeable.

While there was no detectable excretion of either lipid in the urine, the percent of dose excreted unchanged in faeces was ~1% for ALC-0315 and ~50% for ALC-0159.

Biodistribution of a LNP-formulated luciferase surrogate reporter:

To determine the biodistribution of the LNP-formulated modRNA, the applicant did study distribution of the modRNA in two different non-GLP studies, in mice and rats, determined the biodistribution of a surrogate luciferase modRNA formulated with a LNP with identical lipid composition used in BNT162b2 (mouse study) or the biodistribution of a [3H]-Labelled Lipid Nanoparticle-mRNA Formulation (rat study).

The mouse study used three female BALB-c mice per group and luciferase protein expression was determined by *in vivo* bioluminescence readouts using an *In Vivo* Imaging System (IVIS) following injection of the luciferase substrate luciferine. The readouts were performed at 6h, 24h, 48h, 72h, 6d and 9d post IM injection (intended clinical route) in the right and left hind leg with each 1 µg (total of 2µg) of LNP-formulated luciferase RNA.

In vivo luciferase expression was detected at different timepoints at the injection sites and in the liver region indicating drainage to the liver. As expected with an mRNA product, the luciferase expression was transient and decreased over time. Luciferase signals at the injection sites, most likely reflecting distribution to the lymph nodes draining the injection sites, peaked 6h post injection with signals of

approximately 10 000 times of buffer control animals. The signal decreased slowly during the first 72 hours and after 6 and 9 days the signals were further weakened to approximately levels of 18 and 7 times the signals obtained from animals injected with buffer control.

The signals from the liver region peaked 6h post injection and decreased to background levels 48h after injection. The liver expression is also supportive of the data from the rat PK study and the findings in the rat repeat-dose toxicological study showing reversible liver vacuolation and increased γ GGT levels.

The biodistribution was also studied in rats using radiolabeled LNP and luciferase modRNA (study 185350). The radiolabeling data, measuring distribution to blood, plasma and selected tissues, of IM injection of a single dose of 50 μ g mRNA over a 48-hour period is considered more sensitive than the bioluminescence method and indicate a broader biodistribution pattern than was observed with bioluminescence. Over 48 hours, distribution from the injection site to most tissues occurred, with the majority of tissues exhibiting low levels of radioactivity.

Radioactivity was detected in most tissues from the first time point (0.25 h) and results support that injections site and the liver are the major sites of distribution. The greatest mean concentration was found remaining in the injection site at each time point in both sexes. Low levels of radioactivity were detected in most tissues, with the greatest levels in plasma observed 1-4 hours post-dose. Over 48 hours, distribution was mainly observed to liver, adrenal glands, spleen and ovaries, with maximum concentrations observed at 8-48 hours post-dose. Total recovery (% of injected dose) of radiolabeled LNP+modRNA outside the injection site was greatest in the liver (up to 21.5%) and was much less in spleen ($\leq 1.1\%$), adrenal glands ($\leq 0.1\%$) and ovaries ($\leq 0.1\%$). The mean concentrations and tissue distribution pattern were broadly similar between the sexes. No evidence of vaccine-related macroscopic or microscopic findings were found in the ovaries in the repeat-dose toxicity studies (Study 38166 and Study 20GR142) and no effects on fertility were identified in the DART study.

Immunogenicity of a LNP formulated luciferase modRNA:

Activation of the innate immune system following IM injection of a LNP-formulated luciferase reporter RNA into mice was assessed in a Luminex-based multiplex assay where serum samples (day -1 (pre), 6 h and day 9) were tested for levels of the following chemokines and cytokines: MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-10, IL1- β , IP-10. The applicant tested 3 different LNPs, all formulated together with luciferase RNA. The results suggest that the LNP formulation used in BNT162b2 (LNP8) slightly increased levels of MCP-1, IL-6, and IP-10 at 6h post immunisation. All chemokine/cytokine levels dropped to background levels at day 9.

In addition to innate immune activation, LNP formulated luciferase modRNA was able to induce IFN- γ T-cell responses (when challenged with MHC I-specific luciferase peptide pools) measured in splenocytes isolated from the mice at day 9. The LNP formulated luciferase modRNA did not induce the formation of luciferase-specific IgGs as measured by ELISA.

In an additional hPBMC study (R-20-0357), overall, low levels of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) and low or medium levels of chemokines (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) were secreted when assayed in an exploratory *in vitro* reactogenicity assay using human PBMCs from three donors. IP-10, MIP-1b, MCP-1 were seen to be increased among donors, because of transfection of antigen presenting cells after infection.

Metabolism of the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Metabolism studies were conducted to evaluate the two novel lipids in the LNP, ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid). No metabolic studies were performed with the modRNA or the other two lipids of the LNP. Overall, it seems as both ALC-0159 and ALC-0315 are metabolised by hydrolytic

metabolism of the amide or ester functionalities, respectively, and this hydrolytic metabolism is observed across the species evaluated.

The metabolism of the novel excipients, ALC-0159 and ALC-0315, were examined *in vitro* using blood, liver S9 fractions and hepatocytes, all from mouse, rat, monkey and human. The *in vivo* metabolism was examined in rat plasma, urine, faeces, and liver from a rat pharmacokinetics study where a luciferase-encoding modRNA formulated in an LNP was used.

Metabolism of ALC-0315 appears to occur via two sequential ester hydrolysis reactions, first yielding the monoester metabolite followed by the doubly de-esterified metabolite. The monoester metabolite was observed *in vitro* in rat blood, monkey S9 fraction, and *in vivo* in rat plasma and rat liver. The doubly de-esterified metabolite was observed *in vitro* in mouse and rat blood; monkey liver S9 fraction; and *in vivo* in rat plasma, urine, faeces and liver. Subsequent metabolism of the doubly de-esterified metabolite resulted in a glucuronide metabolite which was observed in urine only from the rat pharmacokinetics study. Additionally, 6-hexyldecanoic acid, the acid product of both hydrolysis reactions of ALC-0315, was identified *in vitro* in mouse and rat blood; mouse, rat, monkey and human hepatocytes; mouse, rat and human liver S9 fractions; and *in vivo* in rat plasma.

ALC-0315 was stable over 120 min (>93% remaining) in liver microsomes and S9 fractions and over 240 min (>93% remaining) in hepatocytes in all species and test systems.

The primary route of metabolism for ALC-0159 appears to involve amide bond hydrolysis yielding *N,N*-ditetradecylamine. This metabolite was identified in mouse and rat blood as well as hepatocytes and liver S9 from mouse, rat, monkey and human.

ALC-0159 was stable over 120 min (>82% remaining) in liver microsomes and S9 fractions and over 240 min (>87% remaining) in hepatocytes in all species and test systems.

Excretion of the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Excretion of the two novel lipids in the LNP, ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid) was studied in the rat PK study. No excretion studies were performed with the modRNA or the other two lipids of the LNP which is considered acceptable by the CHMP.

While there was no detectable excretion of either lipid in the urine, the percent of dose excreted unchanged in faeces was ~1% for ALC-0315 and ~50% for ALC-0159. Since almost no unchanged ALC-0315 was detected in urine or faeces, metabolism may play a bigger role in the elimination of ALC-0315 than ALC-0159.

2.3.3. Toxicology

The toxicological dossier for BNT162b2 is based on a total of three pivotal toxicological experimental studies; two repeat-dose toxicity rat studies and one DART fertility-EFD rat study. The test substance in the repeat-dose toxicity studies is BNT162b2 (100 µg of variant 8 in one study (study 38166) and 30 µg of the clinically relevant variant 9 in the second study (study 20GR142)), which consists of a modified RNA in a lipid nanoparticle (LNP) formulation. The differences between the variants are due to codon optimization. The LNP contains four excipients whereof two are considered novel (ALC-0315 and ALC-0159).

Repeat dose toxicity

The two general/repeat-dose toxicity studies involved IM exposure of Han Wistar rats to BNT162b2 for a total of 17 days (three weekly administrations) followed by three weeks of recovery. Overall, the

study designs only included a single experimental group each with a variant of BNT162b2 (V8 or V9 variant), with no dose-response assessment or specific experimental groups for the LNP alone or its novel excipients. No test substance-linked mortality or clinical signs were observed (except a slight increase [$<1^{\circ}\text{C}$] in body temperature). No ophthalmological and auditory effects were found. The animal model of choice, the rat, has not been assessed in the pharmacological dossier but a limited absorption/distribution study has been conducted in pharmacokinetics dossier. Immunogenicity was assessed in the toxicology studies.

Body weight and food intake: Exposure generated a slight reduction of absolute BW statistically significant at D9 (-6.8% to -11.3%; BNT162b2 V8) alternatively a weak body weight increase reduction [BNT162b2 v9]. No changes in food intake were observed.

Gross pathology and organ weights: At 100ug BNT162b2 V8 and 30ug BNT162b2 V9, the tissue at the injection site was thickened/enlarged with oedema and erythema at the end of exposure in a reversible manner. The spleen was enlarged (reversible) with up to 60% for both vaccine variants and doses. There was also an enlargement of the draining and inguinal lymph nodes at 100ug (BNT162b2 V8). Overall, there were signs of a significant immune response which is likely linked to the test substance. There was a trend of slightly enlarged liver in females at 100ug (BNT162b2 V8) but not at 30ug (BNT162b2 V9).

Histopathology: At 100ug BNT162b2 V8, there were observations of various inflammatory signs at the injection site (e.g. fibrosis, myofiber degeneration, oedema, subcutis inflammation and epidermis hyperplasia). Also, there was inflammation of the perineural tissue of the sciatic nerve and surrounding bone in most rats at d17. The bone marrow demonstrated increased cellularity and the lymph nodes showed plasmacytosis, inflammation and increased cellularity. The spleen demonstrated increased haematopoiesis in half the animals at d17. The liver showed hepatocellular periportal vacuolation at d17 (fully reversed during recovery) which may be related to hepatic clearance of ALC0315. Histopathology assessment of 30ug BNT162b2 V9 generated similar results as 100ug BNT162b2 V8 although not on as extensive level (possibly due to a lesser dose). Minimal to moderate inflammation and oedema was observed at the injection site (usually resolved after $\sim 3\text{d}$). There was minimal to moderate increased plasma cell cellularity in the lymph nodes and germinal center cellularity plus hematopoietic cell cellularity in the spleen at d17 (reversible at end of recovery). There was minimal increase cellularity in the bone marrow. Reversible vacuolisation in the liver was also observed.

The Applicant explained that peri-portal liver vacuolization was observed in both pivotal studies but are not related to any microscopic evidence of liver/biliary injury in animals (cellular hypertrophy, inflammation) nor any clinical data from Phase 1 study. Vacuoles are considered by the Applicant to be a result of ALC-0315 accumulation in liver and not PEG.

A novel finding at 30ug was minimal extra-capsular inflammation in the joints at d17.

Moreover, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils were observed in study 20GR142. For the Applicant, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils observed in the Study 20GR142 were related to the inflammatory/immune response to BNT162b2 administration. Similar findings were also identified in Study 38166 in animals administered 100 μg BNT162b2. The applicant stated that the increases in eosinophils and basophils are a minor component of the inflammatory leukogram, which is dominated by increases in neutrophils. The applicant also informed that characterisation of large unstained cells was not conducted since the identification of these cells does not provide additional information. The CHMP found this agreeable.

Immunogenicity: Treatment of rats with 100 ug BNT162b2 V8 generated SARS-CoV-2 neutralizing titers (based on a vesicular stomatitis virus (VSV)-based pseudovirus neutralization assay) and IgG antibodies against the S1 fragment and the RBD (based on ELISA) in serum samples. Treatment of

rats with 30 ug BNT162b2 V9 generated SARS-CoV-2 neutralizing antibodies (not a pseudovirus neutralization assay).

Haematology: At 30ug BNT162b2 V9 and 100ug BNT162b2 V8, there was a moderate to strong reduction of reticulocytes (48-74%, not specified for V9) coupled to lowered red cell mass parameters (RBC, HGB, and HCT). There was a moderate to strong increase (>100%) in large unclassified cells [LUC], neutrophils, eosinophils, basophils and fibrinogen that may be related to the inflammatory/immune response. The changes were reversible. No effects on coagulation were observed for V8 whereas a slight increase in fibrinogen was observed with V8 and V9.

Clinical pathology: A very strong but reversible increase (>100%) in pro-inflammatory acute phase proteins in the blood (A1AGP, A2M) was seen with both 30ug BNT162b2 V9 and 100ug BNT162b2 V8. Also, indicative of pro-inflammation, a slight to moderate reduced albumin/globulin ratio was seen for both variants. V8 (100ug) exposure generated increased levels of γ GT (>200%) and increased γ GT enzyme activity and increased AST levels (+ ~19%). V9 (30ug) exposure led to slight to moderate increases in AST and ALP levels (+20-100%), possible indicative of liver effects but no changes in γ GT levels. There were no changes in cytokine levels (IFN γ , TNF α , IL-1b, IL6, IL-10) after 100ug V8 exposure (not measured for V9). For 100ug V8, there were no changes measured in urine whereas there was a slight-moderate reduction in pH for 30ug V9.

Genotoxicity

No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential.

The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50 μ g/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

Reproduction Toxicity

In the DART study, the test substances used were BNT162b1, BNT162b2 and BNT162b3, which were given to female rats twice before the start of mating and twice during gestation at the human clinical dose (30 μ g RNA/dosing day). The test substances were administered intramuscularly (IM) to F0 female Wistar rats 21 and 14 days before the start of mating (M-21 and M-14, respectively) and then on Gestation Day (GD) 9 and GD20, for a total of 4 doses. A subgroup was terminated at GD21 and another (litter) group was terminated at PND21. SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers were found in the majority of females just prior to mating (M-14), in most females and foetuses at the end of gestation (GD21), and in most offspring at the end of lactation (PND21). There was transient reduced body weight gain and food consumption after each dose. No effects on the estrous cycle or fertility index were observed. There was an increase (~2x) of pre-implantation loss (9.77%, compared to control 4.09%) although this was within historical control data range (5.1%-11.5%). Among foetuses (from a total of n=21 dams/litters), there was a very low incidence of gastroschisis, mouth/jaw malformations, right sided aortic arch, and cervical vertebrae abnormalities, although these findings were within historical control data. Regarding skeletal findings, the exposed group had comparable to control group levels of presacral vertebral arches supernumerary lumbar ribs, supernumerary lumbar short ribs, caudal vertebrae number < 5). There were no signs of adverse effects on the postnatal

pups (terminated at PND21). It is noted that there is currently no available data on the placental transfer of BNT162b2. This information is reflected in section 5.3 of the SmPC.

Local Tolerance

No dedicated local tolerance studies have been conducted; however the assessment of local tolerance was performed in repeat-dose toxicity studies. At 100ug BNT162b2 V8, there was mostly slight to moderate oedemas but in some cases severe oedema. The severity increased with the 2nd and 3rd injections. The data for 30ug BNT162b2 V9 exposure indicated less severe but similar effects.

2.3.4. Ecotoxicity/environmental risk assessment

In accordance with the CHMP Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/SWP/4447100 Corr 2), due to their nature vaccines and lipids are unlikely to result in a significant risk to the environment. Therefore, environmental risk assessment studies are not provided in this Application for Marketing Authorisation, which is considered acceptable.

2.3.5. Discussion on non-clinical aspects

Pharmacology

The proposed medicinal product is composed of a modRNA formulated with functional and structural lipids forming lipid nano particles (LNPs), the latter having the purpose to protect the modRNA from degradation and enable transfection of the modRNA into host cells after IM injection. The composition of the LNPs is likely to affect the distribution of injected BNT162b2. In addition, it cannot be excluded the LNP composition contributes to the overall immunogenicity (see also toxicology below).

The general immune activating mode of action of LNP-formulated RNA vaccines have been described in the literature. The administration of LNP-formulated RNA results in transient local inflammation that drives recruitment of neutrophils and antigen presenting cells (APCs) to the site of delivery. Recruited APCs are capable of LNP uptake and protein expression and can subsequently migrate to the local draining lymph nodes where T cell priming occurs. In general, following endocytosis of LNPs, the mRNA is released from the endosome into the host cell cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). The process of an RNA vaccine-elicited immune response has been demonstrated in both murine and nonhuman primate models (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Whether other cells than professional APCs may transiently express the vaccine derived spike protein and therefore from a theoretical point of view, as compared to SARS-CoV-2 infected cells, also could potentially be targets for previously primed spike protein reactive cytotoxic T cells, if present, is not known. However, no overt signs of such adverse pharmacological responses have been recorded in the repeat dose toxicity study or in the clinical trials. In the clinical trial, a second dose was administered to patients who had been immunologically primed by the first dose. Moreover, in the clinical trials it appeared around 270 patients that was shown to have been seropositive for SARS-COV-2 before vaccination. In these cases, the expression of the spike protein on host cells occurred in the presence of a primed immune response to the spike protein but no overt adverse pharmacological response has been observed. The low amount of vaccine product in a single dose may limit the distribution of modRNA/LNP mainly to the injection site and to migrating APCs. Due to the transient expression of the modRNA, no persistent expression is expected.

Regarding the structural and biophysical characterization of the modRNA, a schematic description shows that 5 different sequences are included in the BNT162b2, of which two being coding sequences.

Concerning the protein expression obtained from the V8 and V9 variants, specific immune responses (total IgG binding Ab + neutralizing Ab) were obtained at significant levels against the Spike S protein in animals with both variants (in mice and rats), indicating the efficiency of the *in vivo* expression of Spike S protein. An additional study was provided (R-20-0360) further demonstrating *in vitro* protein expression. Transfection efficiency, expression rate and cellular viability were analysed in HEK293T cells, upon transfection with different constructs (saRNA, uRNA, modRNA V8 and V9). HEK293T cells were efficiently transfected by both modRNA V8 and modRNA V9 with higher transfection rate for V9, but quite similar the expression rate by V8 and V9.

Although some of the structural and biophysical characterization of P2 S as a vaccine antigen has been provided, it was investigated in supportive studies based on P2S expressed from DNA and not the product modRNA. While it is not considered to be of critical importance for the assessment in this procedure, it still provides a scientific understanding supporting the nonclinical key studies of humoral and cellular immune response, including SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, as well as SARS-CoV-2 challenge nonclinical PoC.

In-vivo pharmacodynamics: The humoral and cellular immune response following IM administration of BNT162b2 (V9) was investigated in mice and nonhuman primates and was based on the in-depth knowledge about the suitability, dosing and immunization regimen of BALB/c mice for RNA-based vaccine development. Nonhuman primates were chosen as they are a higher-ordered species, more closely related to humans, which may better reflect immune responses in humans. This is accepted but a more in-depth discussion on the suitability of these pharmacological animal models have not been provided (e.g. susceptibility for SARS-CoV-2 infection and similarity to COVID 19 disease; potential bias for Th1- or Th2-skewed responses has been well characterized for certain mice strains). Only single immunisation was conducted in mice, as compared to the clinical 2-dose regimen, which was adequate since only characterization of the immune response, but no challenge study was carried out in mice. Also, no or limited attention to the induction of long-term memory responses nor immunogenicity and protection in aged animals has been paid. That being said, the induction of virus neutralizing antibodies in both mice (VSV-SARS-CoV-2 S) and primates (SARS-CoV-2) indicated that BNT162b2 immunization has the potential to induce neutralizing antibodies also in humans. Thus, vaccination with modRNA is expected to induce robust neutralising antibodies and a concomitant T cell response to achieve protective immunity.

In mice, the immune response was assessed by single immunization only. Taking the phenotyping of B and T cells in aggregate, the data indicates a concurrent induction of SARS-CoV-2 S-specific neutralizing antibody titers and a Th1-driven T-cell response by immunization with BNT162b2 (this was also seen in nonhuman primates).

Concerning the nonhuman primate (rhesus macaques) studies, the applicant considers the human convalescent serum panel as an assessable benchmark to judge the quality of the immune response to the vaccine; this is accepted by the CHMP.

Concerning the characterization of the T cell responses, the Applicant suggests the S-specific IFN γ producing T cell responses, including a high frequency of CD4+ T cells that produced IFN γ , IL-2, or TNF- α but a low frequency of CD4+ cells that produce IL-4, indicates a Th1-biased response occurred after the BNT162b2 (V9) immunization. This reasoning appears acceptable to the CHMP. The role of such a Th1 biased response was put in the context of antigen-specific T-cell responses playing an important role in generation of antigen-specific antibody response as well as in elimination of infected cells to mediate protection against disease.

When immunised macaques were challenged with SARS-CoV-2, a clear and statistically significant effect was observed on reduced presence of viral RNA in bronchoalveolar lavage (BAL) and oropharyngeal (OP) swabs. A clear effect was also recorded by blinded X ray scoring of the lungs. A

protective effect is also evident in the CT score Day 3 after challenge, however at Day 10/EOP, there was a CT signal in 2 out of six BNT162b immunized monkeys at the same level as observed in the control group. That signal is of unclear significance since also in 1 out of 6 pre infection BNT162b immunized animals a similar CT-score signal was observed. During this time period the SARS-CoV-2 neutralizing GMT in the BNT162b2-immunised rhesus macaques continued to decrease but remained above the GMT of a human convalescent serum panel.

In conclusion of the preclinical pharmacology, the presented data, including immunogenicity, triggering of neutralizing antibodies and Th1 response and reduced presence of viral RNA in challenged animals as well as radiological lung parameters, provide support for the vaccination approach. Due to species differences in the immune system between animal model species and humans, the conclusion whether this candidate vaccine will be sufficiently effective in humans needs to be established in clinical studies.

Pharmacokinetic

Pharmacokinetic (regarding the two novel LNP excipients): The two novel lipid excipients play different roles in the formulation and have different pharmacokinetics. It is worth to notice that the lipid displaying a persistent kinetic over time in liver is ALC-0315.

ALC-0159 is comprised of a polyethylene glycol (PEG) headgroup (~2000 M.Wt.) attached to hydrophobic carbon chains (ie, the lipid anchor). ALC-0159 is present in BNT162 at a low mol% (<2 mol%), and therefore dose, relative to the other lipids. PEGylated lipid can exchange out of the LNP after administration, thus allowing the desired binding of endogenous proteins (eg, Apolipoprotein E) and removing the steric barrier that would otherwise restrict interactions of the LNP with target cells and proteins.

ALC-0315 is an ionizable aminolipid in BNT162b2 and is the most important lipid component for efficient self-assembly and encapsulation of the mRNA within the LNP, and for providing successful delivery of mRNA into target cells.

The PEG-lipid (ALC-0159) is designed to largely exchange out of the LNP after administration and before uptake into target cells, whereas the aminolipid (ALC-0315) is critical to the efficient intracellular delivery of the mRNA through endosomal uptake and release and must remain with the LNP.

ALC-0159 is much more hydrophilic, in large part due to the presence of the PEG molecule which is known to be a strongly hydrophilic molecule (Ma et al, 1990). Due to the more hydrophilic and essential neutral nature of this molecule, ALC-0159 has a much lower affinity for tissues and relative to ALC-0315 there will be freer compound available for redistribution from tissue to plasma; thus, elimination will be more rapid.

The Applicant pointed out that during the course of the 2-week pharmacokinetic study, liver concentrations of ALC-0315 fell 4-fold from their maximum value indicating that 75% of the material delivered to the liver was eliminated over this two-week period.

ALC-0315 has no known biology. In the absence of this 'biological relevance' the applicant used an estimation of >95% elimination of ALC-0315 to represent the essential elimination from the body. The elimination half-life of ALC-0315 in the liver following IV administration in the rat is approximately 6-8 days. These data indicate that 95% elimination of ALC-0315 will occur approx. 30-40 days following final administration in the rat.

Based on the understanding of the process involved in the terminal half-life, redistribution from tissues into which the lipid nanoparticle is delivered, a similar half-life and time to 95% elimination in human is expected (Mahmood et al, 2010). Examination of the scaling of the comparable lipids (PEG2000-C-DMG, DLin-MC3-DMA) in patisiran indicates that the half-life of these lipids appears to scale with a value approaching the typically used exponent for half-life (0.25). If this is the case for ALC-0315 we may

expect a half-life approximating 20-30 days in human for ALC-0315 and 4-5 months for 95% elimination of the lipid (Mahmood et al, 2010).

Both lipids showed an essentially similar PK profile in clinic with a strongly biphasic profile and long terminal half-lives.

Given the large difference in dose between the toxicity studies and the clinically efficacious dose (300-1000x), it is unlikely that the administration of a booster dose will lead to significant accumulation. This is noted by the CHMP.

Biodistribution: Several literature reports indicate that LNP-formulated RNAs can distribute rather non-specifically to several organs such as spleen, heart, kidney, lung and brain.

In line with this, results from the newly transmitted study 185350, indicate a broader biodistribution pattern with low and measurable radioactivity in the ovaries and testes. Given the current absence of toxicity in the DART data, the absence of toxicological findings in gonads in the repeat-dose studies and that the radioactivity in the gonads were low (below 0,1% of total dose), the current data does not indicate it to be a safety concern. The relative high dose used in the rats (500x margin to human dose based on weight) also supports a low risk from distribution to the gonads in humans.

RNA stability and kinetics are not expected to be the same for all RNAs and are influenced by the nucleosides of the RNA and although expression of the full-length spike (S) protein is expected to follow similar kinetics of that of the luciferase with a transient expression fading over time, it cannot be excluded that differences in stability/persistence of the signal could differ between the luciferase protein and the spike (S) protein.

In an additional hPBMC study (R-20-0357), low levels of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) and low or medium levels of chemokines (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) were secreted when assayed in an exploratory *in vitro* reactogenicity assay using human PBMCs from three donors. The Applicant underlines that no specific general trend in cytokine secretion can be observed, given variability among donors and based on the low numbers of donors in the experiment.

Toxicology

Although no extensive pharmacological assessment has been conducted in rat (only in mouse and non-human primate), the rat was used as a toxicological animal model in the repeat-dose toxicity studies. The positive neutralization assay results in the repeat-dose toxicity studies demonstrate that V8 and V9 generate an immune response in this species (i.e. SARS-CoV-2 antibodies), partially supporting the use of the rat as an animal model. Other SARS-CoV-2 immune responses in rat remain unclear. The immune responses, especially at the injection sites (e.g. oedema, erythema), seem to increase with each injection in the studies (n=3). There was a marked increase in acute phase proteins, fibrinogen and reduced albumin-globulin ratio (but no increase in cytokines with V8, unclear for V9). There was also a general increase in immune cells (LUC, neutrophils, eosinophils, basophils) and a decrease in red blood cell parameters (reticulocytes, RGB, HGB, HCT). The spleen was enlarged at both 30ug V9 and 100ug V9 and the draining and inguinal lymph nodes were enlarged mostly at 100ug (V8) but also in a few animals at 30ug (V9).

Systemic complement activation (which sometimes may be induced by liposomal drugs and biologicals and potentially result in hypersensitivity reactions) was not investigated as no signs indicative of such clinical manifestations were detected. An absence of dose-response designs in the studies increases the difficulty to interpret the effects. Overall, the V8 and V9 test substances invoked a strong but mostly reversible immune-linked response in rats after 17d exposure. Increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils were observed in study 20GR142. For the Applicant, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils observed in the Study 20GR142 were related to the

inflammatory/immune response to BNT162b2 administration. Similar findings were also identified in Study 38166 in animals administered 100 µg BNT162b2. The applicant stated that the increases in eosinophils and basophils are a minor component of the inflammatory leukogram, which is dominated by increases in neutrophils. The Applicant also informed that characterisation of large unstained cells was not conducted since the identification of these cells would not provide additional information. The CHMP agreed with this position.

With regards to the vaccine components, only the whole formulation (modified RNA in LNPs) were used, so there is no toxicological data on the LNP alone or its specific novel excipients. The novel LNP components, these are not considered primarily as adjuvant substances.

No genotoxicity nor carcinogenicity studies have been provided. The components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential.

The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50 µg/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

As the pharmacokinetic distribution studies in rat demonstrated that a relatively large proportion - second to the levels at the injection site - of the total dose distributes to the liver (up to 18%, and far more than levels seen in spleen [$<1.1\%$], adrenal glands [$<0.1\%$] and ovaries [$<0.1\%$]). While there was no severe pathogenesis in liver, there were some reversible functional hepatic and/or biliary effects with V8 and V9 (enlarged liver, vacuolation, strongly increased γ GT levels at $>200\%$ and activity, minor-moderate increase in levels of AST and ALP) which may be linked to the LNP. The γ GT changes were not observed with 30µg V9, which may be due to variant differences and/or, more likely, a lower dose. The applicant is of the view that the vacuoles are a result of primarily ALC-0315 accumulation in liver. It can be noted that ALC-0159 needs to be lost from the surface of the LNP to facilitate efficient uptake into target cells. At the same time, ALC-0315 is present in the LNP at a high mol% (50 mol%) relative to the other lipids in the BNT162 vaccine, suggesting that this lipid is more likely to be present within the cells (and possibly in the vacuoles).

The assessment of the data available as regards to the DART study shows that there is no clear adverse signs on fertility and early embryogenesis effects. There were no effects on the oestrous cycle in dams but there was an $\sim 2x$ increase in pre-implantation loss ($\sim 9.77\%$ vs 4.1% in controls) but these effects are within historical control data (5.1% to 11.5%) so these findings do not raise any specific concern. It can be noted that the choice of rat as an DART animal model is supported by means of the repeat-dose toxicity rat studies which demonstrates an immune response to the vaccine candidates [V8 and V9] and the publication of Bowman et al (2013; PUBMED ID [PMID] 24391099) that reports that foetal-maternal IgG ratios are relatively low during organogenesis but that these ratios approach 1 by the end of gestation in both rat and human.

2.3.6. Conclusion on the non-clinical aspects

The applicant sufficiently addressed other concerns raised to be granted MA from a non-clinical perspective.

The CHMP is of the view that non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeat dose toxicity and reproductive and developmental toxicity.

Some rats intramuscularly administered Comirnaty (receiving 3 full human doses once weekly, generating relatively higher exposure in rats due to body weight differences) developed some injection site oedema and erythema and increases in white blood cells (including basophils and eosinophils) which is consistent with an inflammatory response as well as vacuolation of portal hepatocytes without evidence of liver injury. All effects were reversible. These findings are described in SmPC section 5.3.

As per guidance, no genotoxicity nor carcinogenicity studies were performed. The components of the vaccine (lipids and mRNA) are not expected to have genotoxic potential. This is acceptable to the CHMP.

Finally, the combined fertility and developmental toxicity study showed that SARS-CoV-2 neutralising antibody responses were present in maternal animals from prior to mating to the end of the study on postnatal day 21 as well as in foetuses and offspring. There were no vaccine-related effects on female fertility, gestation, or embryo-foetal or offspring development up to weaning. The CHMP noted that no data are available on vaccine placental transfer or excretion in milk.

2.4. Clinical aspects

2.4.1. Introduction

Pfizer and BioNTech have developed a vaccine that targets SARS-CoV-2, intended to prevent COVID-19, for which BioNTech initiated a FIH study in April 2020 in Germany (BNT162-01) and Pfizer initiated a Phase 1/2/3 study (C4591001) shortly afterwards in the US which expanded to include global sites upon initiation of the Phase 2/3 part of the study.

Phase 1/2 Study BNT162-01

Study BNT162-01 is the ongoing, FIH, Phase 1 dose level-finding study, in which healthy adults 18 to 55 years of age all receive active vaccine. This study is evaluating the safety and immunogenicity of several different candidate vaccines at various dose levels. The protocol was later amended to allow inclusion of older adult participants up to 85 years of age. The available Phase 1 safety and immunogenicity data for adults 18 to 55 years of age are reported in this application. Multiple vaccine candidates are being evaluated in this study. For each vaccine candidate, participants received escalating dose levels (N=12 per dose level) with progression to subsequent dose levels based on recommendation from a Sponsor Safety Review Committee (SRC).

Phase 1/2/3 Study C4591001

Study C4591001 is the ongoing, randomized, placebo-controlled, Phase 1/2/3 pivotal study for registration. It was started as a Phase 1/2 study in adults in the US, was then amended to expand the study to a global Phase 2/3 study planning to enrol ~44,000 participants to accrue sufficient COVID-19 cases to conduct a timely efficacy assessment; amended to include older adolescents 16 to 17 years of age, then later amended to include younger adolescents 12 to 15 years of age. In Phase 1, two age groups were studied separately, younger participants (18 to 55 years of age) and older participants (65 to 85 years of age). The study population includes male and female participants deemed healthy as determined by medical history, physical examination (if required), and clinical judgment of the investigator to be eligible for inclusion in the study. Exclusions included screened individuals with high risk of exposure to SARS-CoV-2 infection due to exposure in the workplace and/or medical conditions that represent risk factors, clinically important prior illness or laboratory abnormalities, serological evidence of prior SARS-CoV-2 infection or current SARS-CoV-2 infection as measured by polymerase chain reaction (PCR).

GCP

The Applicant claimed that the Clinical trials included in the application were performed in accordance with GCP.

The applicant has provided a statement to the effect that clinical trials conducted outside the Community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.

In addition, to seek further reassurance of the GCP compliance of the studies included in this dossier, in the context of the COVID-19 pandemic, EMA gathered additional information as indicated below from EU and non-EU regulatory authorities, and shared them with the CHMP to be considered in the assessment:

- a full inspection report from GCP inspection by Regierungspräsidium Karlsruhe and Paul-Ehrlich-Institut conducted at one of the investigator sites and at a CRO in Germany for the study BNT 162-01;
- Establishment Inspection Reports from GCP inspection by Food and Drug Administrations (USA Regulatory Authority) of six investigator sites in USA for study C4591001 (BNT 162-02);
- A full inspection Report and the summaries of the outcome from two GCP inspections by the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (Argentinian Regulatory Authority) conducted at the single site located in Argentina for the study C4591001(BNT 162-02).

Based on the review of clinical data and the above-mentioned reports, CHMP did not identify the need for a GCP inspection of the clinical trials included in this dossier.

- Tabular overview of clinical studies

Table 1 Overview of the Clinical Development

| Sponsor | Study Number (Status) | Phase Study Design | Test Product (Dose) | Number of Subjects | Type of Subjects (Age) |
|-------------------|-----------------------|---|--|---|---|
| BioNTech | BNT162-01 (ongoing) | Phase 1/2 randomized, open-label, dose-escalation, first-in-human | BNT162b2 (1, 3, 10, 20, 30 µg) | Phase 1: 60 | Adults (18-55 years of age) |
| BioNTech (Pfizer) | C4591001 (ongoing) | Phase 1/2/3 randomized, observer-blind, placebo-control | Phase 1: BNT162b2 (10, 20, 30 µg) Placebo | Phase 1: 90 randomized 4:1 (within each dose/age group) | Phase 1: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age) |
| | | | Phase 2: BNT162b2 (30 µg) Placebo | Phase 2: 360 randomized 1:1 | Phase 2: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age) |
| | | | Phase 3: BNT162b2 (30 µg) Placebo | Phase 3: ~44,000 randomized 1:1 (includes 360 in Phase 2) | Phase 3: Adolescents, Adults (12-15 years of age, 16-55 years of age, >55 years of age) |

Note: study information relevant to the scope of data presented in this application are summarized in this table.

Table 2 Overview of the pivotal phase 3 study

| Study ID | No. of study centres / locations | Design | Study Posology | Study Objective | Diagnosis Incl. criteria | Primary Endpoint |
|----------|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
| C4591001 | 131 United States 9 Turkey 6 Germany 4 South Africa 2 Brazil 1 Argentina. | randomized, multinational, placebo-controlled, observer-blind, | 2 doses of 30 µg given 21 days apart | Primary: To evaluate the efficacy of BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 and 14 days after the 2nd dose in participants with and without evidence of infection before vaccination | Healthy volunteers at risk of COVID-19 | COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up based on central laboratory or locally confirmed NAAT in participants with no serological or virological evidence (up to 7 days after receipt of the second dose) of past SARS-CoV-2 infection |

2.4.2. Pharmacokinetics

Not applicable.

2.4.3. Pharmacodynamics

Mechanism of action

The nucleoside-modified messenger RNA in the vaccine is formulated in lipid nanoparticles, which enable delivery of the RNA into host cells to allow expression of the SARS-CoV-2 S antigen. The vaccine elicits both neutralizing antibody and cellular immune responses to the spike (S) antigen, which may contribute to protection against COVID-19.

Immunogenicity studies

For vaccines, pharmacodynamics relates to investigation of immunogenicity. The available data were generated from the phase 1/2 study BNT162-01 conducted in Germany, and from the phase 1 and 2 parts of the phase 1/2/3 study C4591001, conducted in the USA (later phases were multinational). Both studies were designed to choose the optimal vaccine candidate and an appropriate dose and schedule for further studies. Among the four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines initially tested the following two candidates were selected for further development:

BNT162b1: RNA-lipid nanoparticle (LNP) vaccine containing nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (modRNA) that encodes the RBD (receptor-binding domain)

BNT162b2: RNA-LNP vaccine containing modRNA that encodes SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant (see section 2.2.2), prefusion spike glycoprotein (P2 S).

Key features of the two studies are summarised in the below table.

| Study id | BNT162-01 | C4591001 |
|----------|--|--|
| Title | A multi-site, Phase 1/2, 2-part, dose-escalation trial investigating the safety and immunogenicity of four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines against COVID-19 using | A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine |

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| | different dosing regimens in healthy adults | Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals |
| Design | This is an open-label, multi-site, Phase 1/2, 2-part, dose-escalation study. Part A of the study includes the first in human dose and dose ranging groups in healthy adults (aged 18 to 85yrs). | This is a Phase 1/2/3, randomized, multinational, placebo-controlled, observer-blind, dose-finding, vaccine candidate–selection, and efficacy study in healthy individuals. The study consists of 2 parts: Phase 1 to identify preferred vaccine candidate(s) and dose level(s); and Phase 2/3 as an expanded cohort and efficacy part. |
| Immunogenicity objectives | To describe the immune response in healthy adults after dose 1 only or after both dose 1 and dose 2 measured by a functional antibody titre | To describe the immune responses elicited by prophylactic BNT162 vaccines in healthy adults after 1 or 2 doses |
| Study population | Healthy adults aged 18 to 55yrs <u>BNT162b1</u> : N=84 (12/group) <u>BNT162b2</u> : N=60 (12/group) Healthy adults aged 56-85 yrs <u>BNT162b1</u> : N=36 (12/group) <u>BNT162b2</u> : N=36 (12/group) | Male or female participants between the ages of 18 and 55 years, inclusive, and 65 and 85 years, inclusive Phase 1 comprised 15 participants (randomization ratio of 4:1 so that 12 received active vaccine and 3 received placebo) per group; 13 vaccine groups were studied, corresponding to a total of 195 participants (the 100 µg dose was only used in the younger adult cohort) |
| IMP and dose level | <u>BNT162b1</u> : 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg, 50µg, and 60µg. <u>BNT162b2</u> : 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg | <u>BNT162b1</u> : 10 µg, 20 µg, 30µg, 100 µg <u>BNT162b2</u> : 10µg, 20µg, 30µg Placebo: normal saline |
| Dosing frequency | Two injections ~21d apart | Two injections ~21d apart |
| Immunogenicity endpoints | Virus neutralization test (VNT). Antibody binding assay, CMI assays, e.g. ELISpot and intracellular cytokine staining (ICS). | SARS-CoV-2 neutralization assay S1-binding IgG level assay RBD-binding IgG level assay N- binding antibody assay |

Endpoints and Assays used to evaluate immunogenicity

In Study BNT162-01, immunogenicity was evaluated in Phase 1 using a SARS-CoV-2 serum neutralization assay to determine neutralizing titres and the fold rise in SARS-CoV-2 serum neutralizing titres. Immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 7 days after Dose 1 (Day 8); and at Day 22 (before Dose 2) and 7 days, 14 days, and 21 days after Dose 2. Only qualified assays were used. In addition, T cells isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) obtained from

whole blood samples of vaccinated Phase 1 participants were evaluated by enzyme-linked immuno-spot (ELISPOT) and intracellular cytokine staining visualized with fluorescence activated cell sorting (FACS). Blood samples were collected from study participants prior to the first vaccine dose and on Day 29 (7 days) after the second vaccine dose. Assessments included cytokines associated with Th1 responses such as IFN γ and IL-2 and those associated with Th2 responses such as IL-4, to analyse the induction of balanced versus Th1-dominant or Th2-dominant immune responses.

In Study C4591001, immunogenicity was evaluated in Phase 1 and Phase 2 using a SARS-CoV-2 serum neutralization assay to determine titres and a SARS-CoV-2 RBD- or S1-binding IgG direct Luminex immunoassay to determine antibody binding levels. Fold rises were assessed also. Only qualified assays were used. In Phase 1, immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 7 days after Dose 1; and at Day 21 (before Dose 2) and 7 days, 14 days, and 1 month after Dose 2. Data were summarized for each dose level and age group. In Phase 2, immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 1 month after Dose 2. Data were summarized for each age strata group and by evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline per NAAT (PCR) or N-binding IgG assay. To facilitate interpretation of immunogenicity data generated in Study C4591001, a human convalescent serum (HCS) panel was obtained from Sanguine Biosciences (Sherman Oaks, CA), MT Group (Van Nuys, CA), and Pfizer Occupational Health and Wellness (Pearl River, NY). The 38 sera in the panel were collected from SARS-CoV-2 infected or COVID-19 diagnosed individuals 18 to 83 years of age ≥ 14 days after PCR-confirmed diagnosis at a time when they were asymptomatic. The serum donors had predominantly had symptomatic infections (35 of 38) including 1 who had been hospitalized. In Phase 3, exploratory immunogenicity assessments are planned at time points up to 24 months, to be reported at a later time.

These are the immunogenicity assays that were used in clinical trials:

Single-plex Direct Luminex Assay for Quantitation of SARS-CoV-2 S1-binding IgG in Human Serum

Single-plex Direct Luminex Assay for Quantitation of SARS-CoV-2 RBD-binding IgG in Human Serum

Roche Elecsys SARS-CoV-2 N Binding Antibody Assay

mNeonGreen SARS-CoV-2 Microneutralization Assay

ELISpot Assay

Intracellular Cytokine Staining (ICS) for BNT162b1 and BNT162b2

The SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 isolate spike glycoprotein (GenBank accession # QHD43416.1) is the reference sequence for the recombinant S1 and RBD proteins used in the Luminex assays. The SARS-CoV-2 neutralisation assay used a previously described strain of SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020).

Study BNT162-01

Immunogenicity - functional antibody responses (secondary objectives)

Functional antibody titre data are available up until Day 43 for younger adults (18 to 55 yrs) dosed with 1, 10, 30, 50, and 60 μ g BNT162b1 on Days 1 (all dose levels) and 22 (all dose levels except 60 μ g) (n=12 per group). Data are available for the 10 and 30 μ g up until Day 50 for younger adults dosed with 1, 10, 20, and 30 μ g BNT162b2 on Days 1 and 22 (dose level 1 μ g, n=9; dose levels 10, 20, and 30 μ g, n=12).

Virus neutralizing antibody GMTs for participants aged 18 to 55 years after dosing with BNT162b1, are shown in Figure 3. On Day 22, at 21 d after the first dose, virus neutralizing antibody GMTs had increased in a dose-dependent manner for all dose groups. At 7 d after the second dose (Day 29), neutralizing GMTs showed a strong, dose level dependent booster response. In the 60 μ g dose group,

which was only dosed once, neutralizing GMTs remained at a lower level, indicating that a booster dose is necessary to increase functional antibody titres.

On Day 43 (21 d after the second dose of BNT162b1), neutralizing GMTs decreased (with exception of the 1 µg dose level). Day 43 virus neutralizing GMTs were 0.7-fold (1 µg) to 3.6-fold (50 µg) those of a COVID-19 HCS panel.

The COVID-19 HCS panel is comprised of 38 human COVID-19 HCS sera drawn from individuals aged 18 to 83 yrs at least 14 d after confirmed diagnosis and at a time when the individuals were asymptomatic.

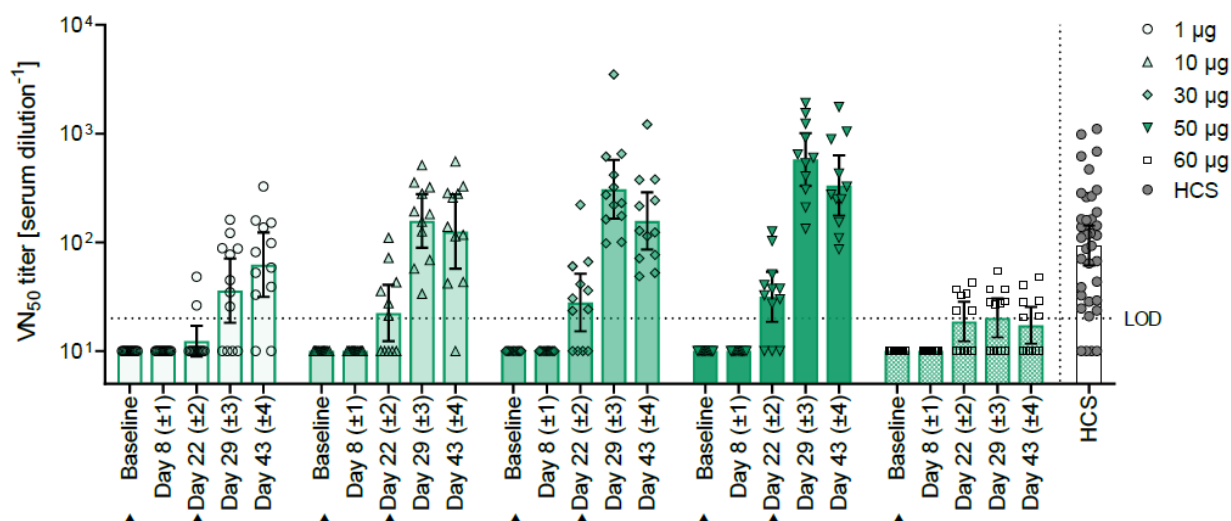


Figure 3: BNT162b1 – Functional 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers (VN₅₀) – IMM

VN₅₀ titers with 95% confidence intervals are shown for younger participants (aged 18 to 55 years) immunized with 1, 10, 30, 50, or 60 µg BNT162b1. Values smaller than the limit of detection (LOD) are plotted as 0.5*LOD.

Arrowheads indicate baseline (pre-Dose 1, Day 1) and Dose 2 (Day 22). Dose 2 was not performed in the 60 µg dose group. The dotted horizontal line represents the LOD. IMM = Immunogenicity set; VN₅₀ = 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers; HCS = human COVID-19 convalescent serum

For virus neutralizing antibody GMTs for participants aged 18 to 55 yrs after dosing with BNT162b2, see Figure 4. Participants dosed with BNT162b2 showed a strong IMP-induced antibody response. Virus neutralizing GMTs were detected at 21 d after Dose 1 (Day 22) and had increased substantially in younger participants (aged 18 to 55 yrs) immunized with ≥3 µg BNT162b2, and older participants (aged 56 to 85 yrs) immunized with 20 µg BNT162b2 by 7 d after Dose 2 (Day 29). Day 29 virus neutralizing GMTs were comparable between the younger and older adult in the 20 µg dose level cohorts. The lowest tested dose of 1 µg BNT162b2 elicited only a minimal neutralizing response in participants aged 18 to 55 yrs.

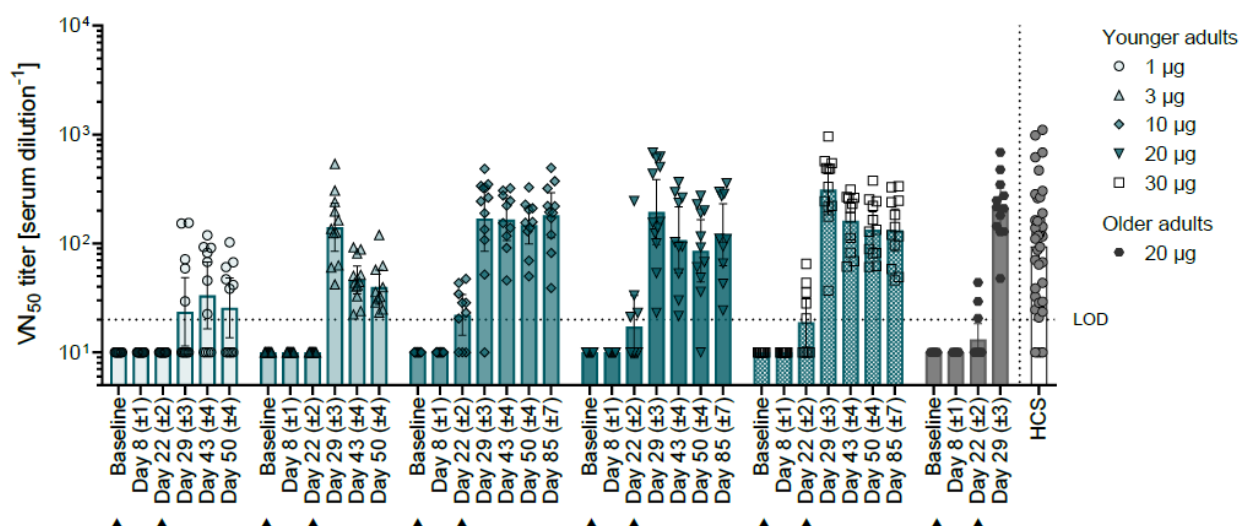
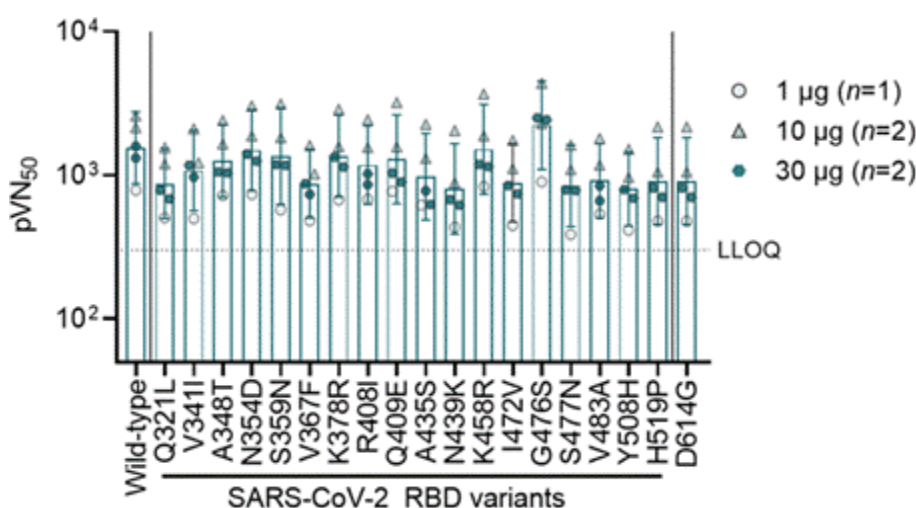


Figure 4: BNT162b2 – Functional 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres (VN50) – IMM
VN50 titres with 95% confidence intervals are shown for younger adults (aged 18 to 55 years) immunized with 1, 3, 10, 20, or 30 µg BNT162b2, and older adults (aged 56 to 85 yrs) immunized with 20 µg BNT162b2. Values smaller than the limit of detection (LOD) are plotted as 0.5*LOD. Arrowheads indicate baseline (pre-Dose 1, Day 1) and Dose 2 (Day 22). The dotted horizontal line represents the LOD.
IMM = Immunogenicity set; VN50 = 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers; HCS = human COVID-19 convalescent serum.

Neutralisation of different spike protein mutants

Different pseudoviruses including RBD sequence variants have been tested in a pseudovirus neutralization assay with sera from BNT162b1- and BNT162b2-immunized participants in the BNT162-01 study. Efficient neutralization of spike protein mutants was observed with sera from BNT162b1- and BNT162b2-immunized participants demonstrating the neutralization breadth of vaccine-elicited polyclonal antibodies.



BNT162b2-induced virus neutralization titers with pseudovirus 50% neutralization titers (pVN50) across a pseudovirus panel with 19 SARS-CoV-2 spike protein variants including 18 RBD mutants and the dominant spike protein variant D614G. LLOQ = Lower level of quantification (at 300). Data shown as group (total n=5) GMT with 95% CI.

Cell mediated immunity (CMI)

CMI were measured in terms of IFN γ - producing CD4+ and CD8+ T cells by ELISpot. Both vaccine candidates elicited clear responses (baseline vs post-dose 2). Further characterisation was determined using intracellular cytokine staining for Th1 cytokines (IFN γ , IL-2) and Th2 cytokines (IL-4). Both vaccine candidates stimulated predominantly Th1 responses, both in CD4 and CD8 T cells.

Study C4591001

Methods

The statistical analyses of immunogenicity data from Study C4591001 were based on the evaluable immunogenicity populations and all-available immunogenicity populations. Phase 1 and Phase 2 data were reported as the following, for SARS-CoV-2 serum neutralizing titers and SARS-CoV-2 S1-binding and RBD-binding IgG concentrations:

- geometric mean titers/concentrations (GMTs/GMCs)
- geometric mean-fold rise (GMFR)
- geometric mean ratio (GMR) (for Phase 1 only)
- proportions of participants with ≥ 4 -fold rise (for Phase 1 only)
- antibody titers/levels at defined thresholds (for Phase 2 only)

For immunogenicity results of SARS-CoV-2 serum neutralizing titers and S1- or RBD-binding IgG concentrations, GMTs or GMCs were computed with associated 95% CIs.

The GMFR was calculated by exponentiating the mean of the difference of logarithm transformed assay results: (later time point) – (earlier time point) with two-sided CIs. The GMR was calculated as the mean of the difference of logarithm transformed assay results: (SARS-CoV-2 serum neutralizing titers) – (SARS-CoV-2 anti-S binding antibody) for each participant, then exponentiating the mean, with two-sided CIs.

Results

The study set out to evaluate 2 SARS-CoV-2 RNA vaccine candidates, as a 2-dose (separated by 21 days) schedule, at different dose levels (BNT162b1: 10, 20, 30, and 100 μ g, BNT162b2: 10, 20, and 30 μ g) and in different age groups (18–55 y; 65–85 y), to select a vaccine and dose level for further testing in Phase 2/3. Cut-off date: 24-Aug-2020 (1 month post-dose 2 = D52).

Immunogenicity results are available for both adult age groups up to 1 month post-Dose 2 for the BNT162b1 and BNT162b2 vaccine candidates at the 10- μ g, 20- μ g, and 30- μ g dose levels, and up to 7 weeks after Dose 1 of BNT162b1 at the 100- μ g dose level (younger age group only).

Results for the 7 days after Dose 1 time point are only analysed and presented in the younger age group (18 to 55 years of age) for 10 μ g and 30 μ g BNT162b1.

Immunogenicity results SARS-CoV-2 Neutralizing Titres

BNT162b1

In the younger age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs modestly increased by Day 21 after Dose 1 and were substantially increased 7 days after Dose 2 (Day 28) of BNT162b1 (Figure 5).

Generally similar trends were observed in the older age group, with higher GMTs observed in the 20- μ g and 30- μ g dose groups of BNT162b1 compared to the 10- μ g dose group (Figure 6). In the older age

group, the SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs were generally lower than the GMTs in the younger age group.

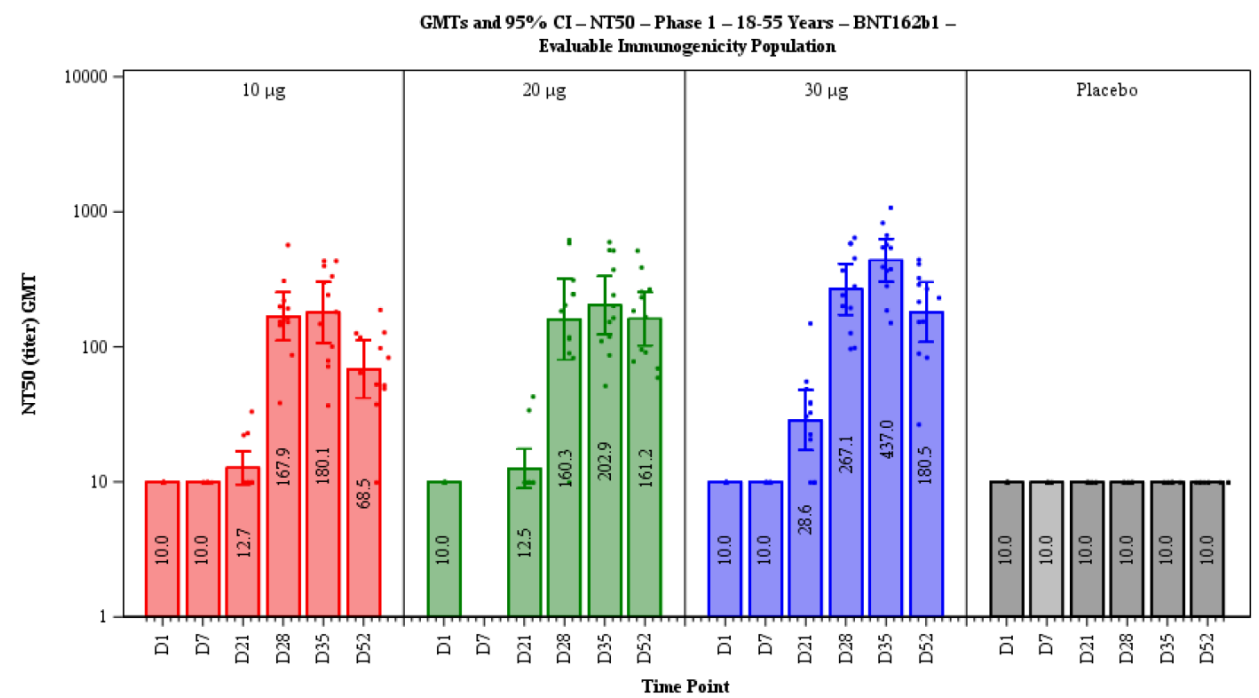


Figure 5. Geometric Mean Titrers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 18-55 Years of Age – BNT162b1 – Evaluable Immunogenicity Population

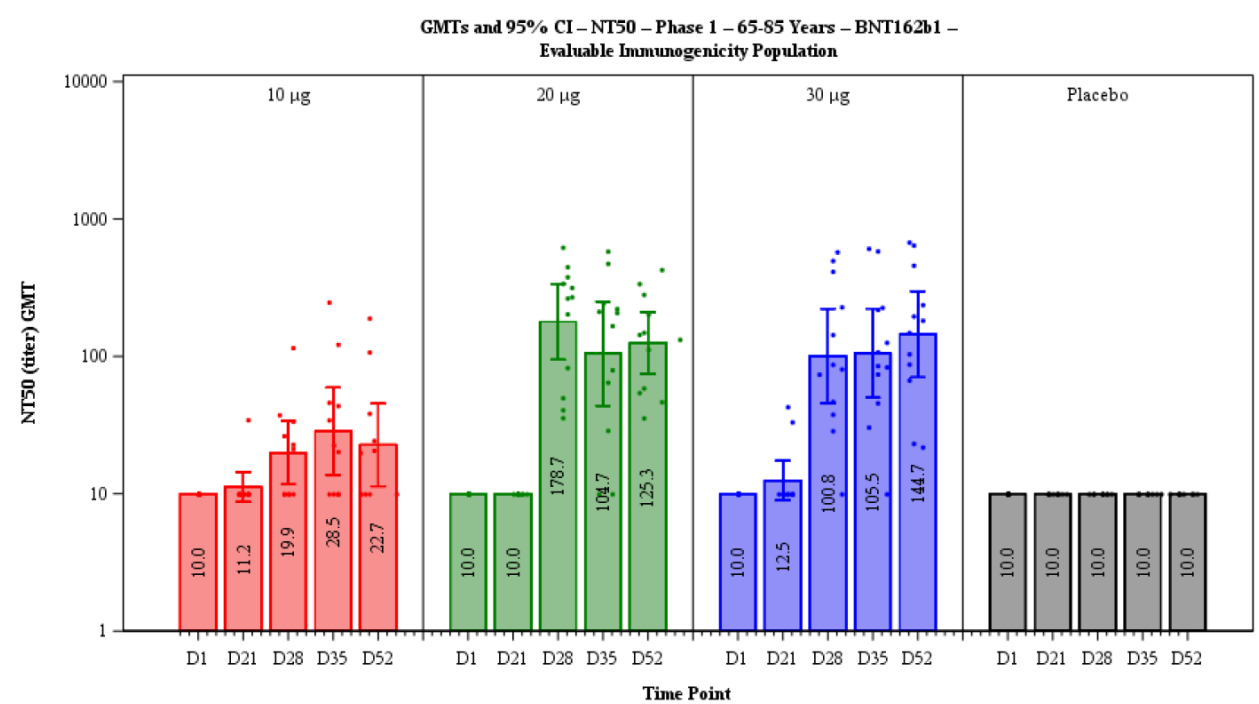
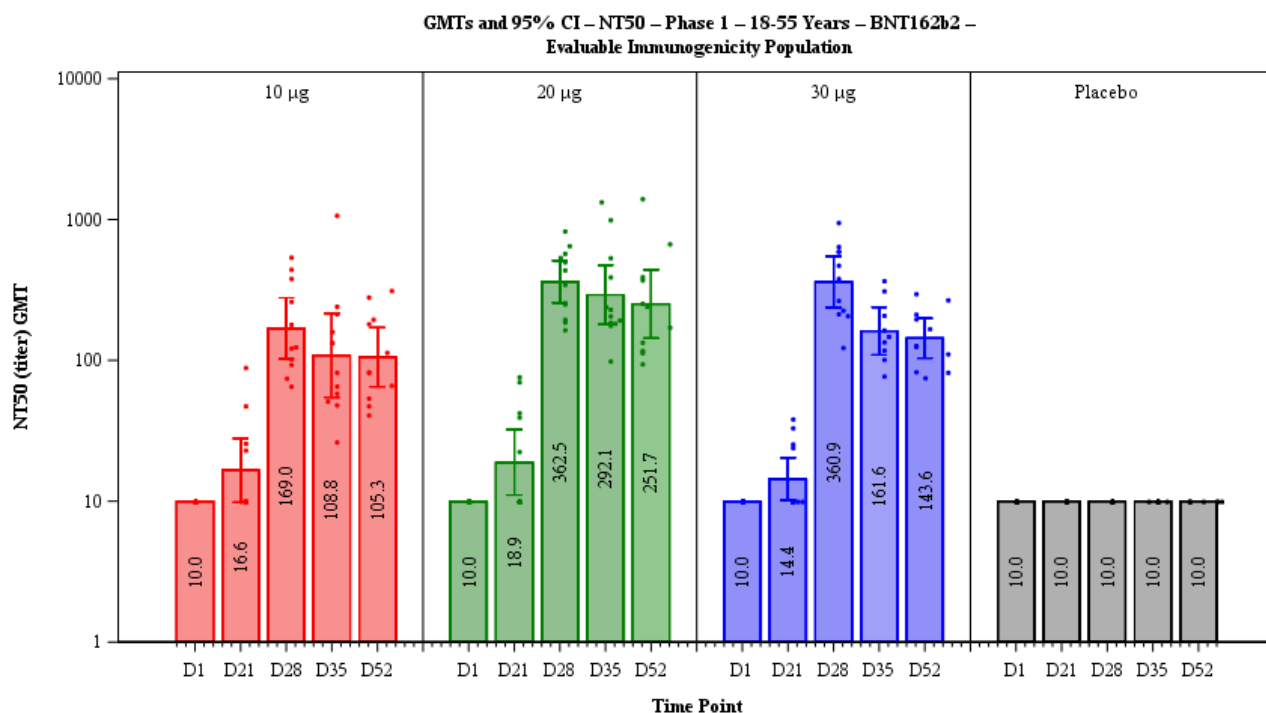


Figure 6. Geometric Mean Titrers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart– 65-85 Years of Age – BNT162b1 – Evaluable Immunogenicity Population

BNT162b2

In the younger age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs increased by Day 21 after Dose 1 and were substantially increased 7 days after Dose 2 (Day 28) of BNT162b2 (Figure 7).

Similar trends were generally observed in the older age group, with higher GMTs observed in the 30- μ g dose groups compared to the 20- μ g and 10- μ g dose groups (Figure 8). In the older age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs were generally lower than the GMTs in the younger age group.



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

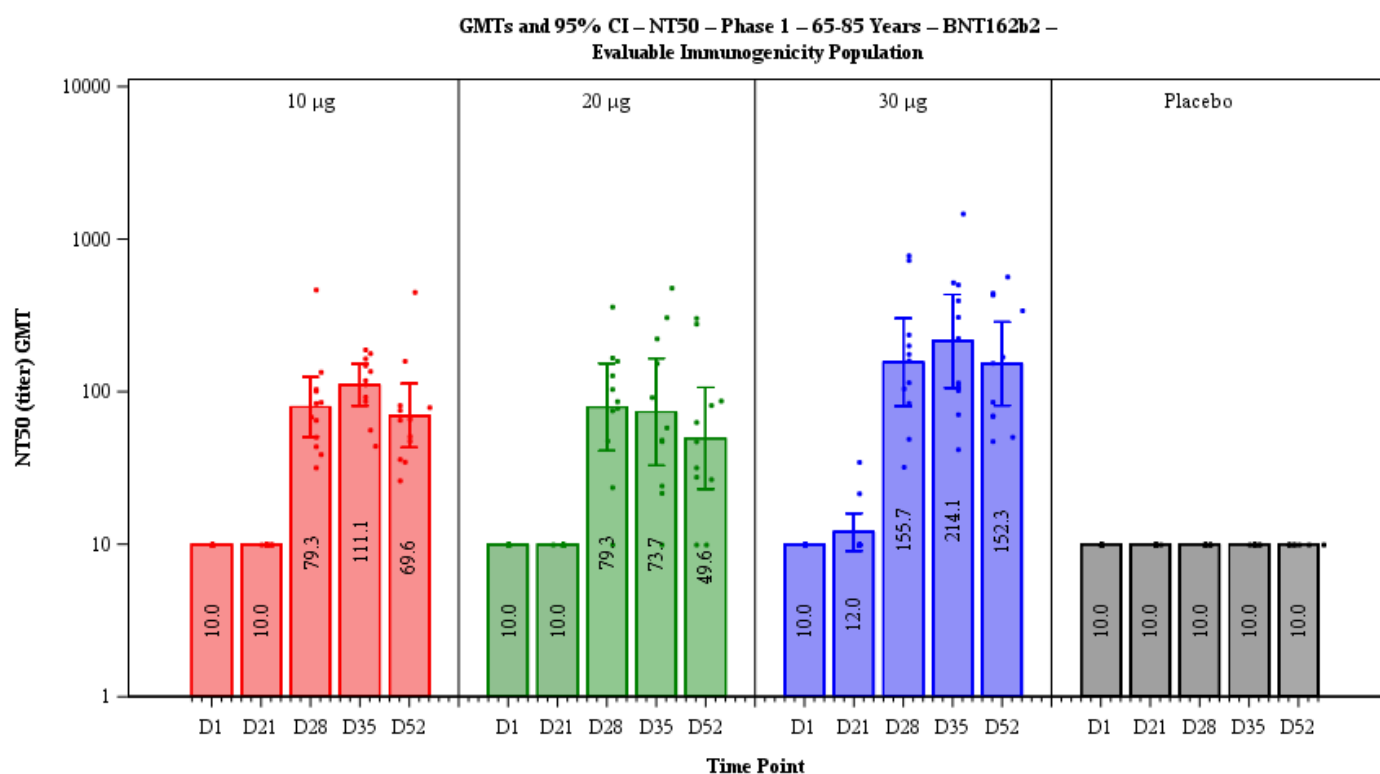
Note: Dots present individual antibody levels.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)

(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_18_b2_p1

Figure 7. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 18-55 Years of Age – BNT162b2 – Evaluable Immunogenicity Population



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Dots present individual antibody levels.
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)
 (Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_65_b2_p1

Figure 8. Geometric Mean Titres and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 65-85 Years of Age – BNT162b2 – Evaluable Immunogenicity Population

2.4.4. Discussion on clinical pharmacology

The choice and dose of vaccine candidate was based on the results of two clinical phase I studies. Immune responses and safety of the two candidates were studied in both studies. The immune responses in terms of neutralising antibody responses clearly demonstrated that two doses resulted in increased geometric mean titres (GMTs) compared to responses after only the first dose. Thus, in the absence of a serological correlate of protection, these data supported that two doses would be needed in adults. The responses were numerically higher in higher dose groups compared to lower doses but did not substantially differ between 10ug and 30ug. The neutralising antibody responses between the two vaccine candidates are considered similar although no formal comparison was made. The responses to the vaccines were higher compared to a pool of human convalescent sera in study BNT162-001. In both studies subjects 55 years of age and older were included as well as younger adults. The responses in elderly were lower compared to younger adults, but the difference is likely of no clinical relevance, also considering the delayed peak.

For BNT162b1 and BNT162b2, the S1- and RBD-binding IgG kinetics were comparable to the kinetics of neutralizing antibodies, with lower IgG concentrations in older age group than in younger age group.

Further evaluation of antibody persistence is ongoing. Neutralizing antibody titres will be followed until the end of 162 days post-dose 2 for study BNT162-01 and up to 2-years for study C459001. Final study report from study C4591001 is requested to be submitted as soon as available (specific obligation).

Immune responses induced by the vaccine against emerging circulating strains of SARS-CoV-2 will be also be investigated. Effectiveness studies included in the RMP will be important to understand the performance of the vaccine in case of e.g. mutating variants.

Efficient neutralization of spike protein mutants including RBD sequence variants was observed with sera from vaccine-immunized study BNT162-01 participants, demonstrating the neutralization breadth of vaccine-elicited polyclonal antibodies. This may be important to consider when facing emerging variants with mutations in the spike proteins, e.g. the UK variant, as the vaccine might still be able to confer sufficient cross-neutralisation.

Further characterisation of immune responses was included in study BNT162-001. Cellular immune responses were demonstrated in terms of IFN γ -producing CD4 and CD8 T cells. In addition, a clear Th1-polarised response, i.e. IFN γ /IL-2 ICS and limited IL-4 ICS was shown, which is reassuring in terms of lack of VAED. For the 30 μ g dose cohort vaccinated with BNT162b2, CD4 and CD8 cytokine responses showed the same intensity in adults and older adults, whereas for the 30 μ g dose cohort vaccinated with BNT162b1, RBD-specific IL-2 producing CD4+ and CD8+ T cells were reduced in older adults.

2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology

The immune response data overall support the choice of vaccine candidate, BNT162b2, and the choice of a 2-dose schedule of 30 μ g. Final study report from study C4591001 is requested to be submitted as soon as available (specific obligation), including data on persistence of immune responses.

2.5. Clinical efficacy

2.5.1. Dose response study

See section 2.4.3.

2.5.2. Main study

Title of study

Study C4951001: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals

Methods

Study Participants

Main Inclusion criteria:

- Male or female participants between the ages of 18 and 55 years, inclusive, and 65 and 85 years, inclusive (Phase 1), or ≥ 12 years (Phase 2/3) at randomization.
- Healthy participants with pre-existing stable disease, defined as disease not requiring significant change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 6 weeks

before enrolment, could be included. Potential participants with chronic stable HIV, HCV, or HBV infection may be considered for inclusion if they fulfil the criteria specified in the protocol.

- Phase 2/3 only: Participants who, in the judgment of the investigator, were at higher risk for acquiring COVID-19 (including, but not limited to, use of mass transportation, relevant demographics, and frontline essential workers).
- Capable of giving personal signed informed consent/have parent(s)/legal guardian capable of giving signed informed consent

Exclusion criteria:

- Other medical or psychiatric condition including recent or active suicidal ideation/behaviour or laboratory abnormality that increased the risk of study participation or, in the investigator's judgment, made the participant inappropriate for the study.
- History of severe adverse reaction associated with a vaccine and/or severe allergic reaction to any component of the study intervention.
- Receipt of medications intended to prevent COVID-19.
- Previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19.
- Immunocompromised individuals with known or suspected immunodeficiency, as determined by history and/or laboratory/physical examination.
- Bleeding diathesis or condition associated with prolonged bleeding that would, in the opinion of the investigator, contraindicate intramuscular injection.
- Women who are pregnant or breastfeeding.
- Previous vaccination with any coronavirus vaccine.
- Individuals who received treatment with immunosuppressive therapy, including cytotoxic agents or systemic corticosteroids, e.g., for cancer or an autoimmune disease, or planned receipt throughout the study. If systemic corticosteroids were administered short term (<14 days) for treatment of an acute illness, participants should not have been enrolled into the study until corticosteroid therapy had been discontinued for at least 28 days before study intervention administration. Inhaled/nebulized, intra-articular, intrabursal, or topical (skin or eyes) corticosteroids were permitted.
- Receipt of blood/plasma products or immunoglobulin, from 60 days before study intervention administration or planned receipt throughout the study.
- Participation in other studies involving study intervention within 28 days prior to study entry and/or during study participation
- Previous participation in other studies involving study intervention containing lipid nanoparticles.

Treatments

The vaccine candidate selected for Phase 2/3 evaluation was BNT162b2 at a dose of 30 µg. In phase 2/3 the participants were randomized 1:1 to receive vaccine or placebo, normal saline (0.9% sodium chloride solution for injection). The injection was intramuscular for both vaccine and the placebo.

Available safety, efficacy and immunogenicity data pertain to vaccine made according with the manufacturing process employed for clinical trial batches.

The scale of the BNT162b2 manufacturing has been increased to support future supply. BNT162b2 generated using the manufacturing process supporting an increased supply (commercial process) will be administered to approximately 250 participants 16 to 55 years of age, per lot, in the study. Data are expected in February 2021. See the Quality section regarding comparability of clinical lots and commercial lots.

Objectives

The outcomes of the primary efficacy objectives were included in the Clinical Study Report submitted in this application. Results of the secondary objectives are expected during 2021.

Primary efficacy objectives

- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 7 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 7 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination

Primary safety objectives

- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in the first 360 participants randomized (Phase 2)
- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in all participants randomized in Phase 2/3
- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in participants 12 to 15 years of age in Phase 3

Secondary efficacy objectives

- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination
- To describe the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 (according to the CDC-defined symptoms) occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination

- To describe the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 (according to the CDC-defined symptoms) occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination.

Secondary immunogenicity objectives

- To demonstrate the noninferiority of the immune response to prophylactic BNT162b2 in participants 12 to 15 years of age compared to participants 16 to 25 years of age (data not included in this report)

Exploratory objectives

- To evaluate the immune response over time to prophylactic BNT162b2 and persistence of immune response in participants with and without serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection before vaccination
- To evaluate the immune response (non-S) to SARS-CoV-2 in participants with and without confirmed COVID-19 during the study
- To describe the serological responses to the BNT vaccine candidate in cases of:
 - Confirmed COVID-19
 - Confirmed severe COVID-19
 - SARS-CoV-2 infection without confirmed COVID-19
- To describe the safety, immunogenicity, and efficacy of prophylactic BNT162b2 in individuals with confirmed stable HIV disease
- To describe the safety and immunogenicity of prophylactic BNT162b2 in individuals 16 to 55 years of age vaccinated with study intervention produced by two different manufacturing processes (see under Treatment).

Outcomes/endpoints

Immunogenicity

See pharmacodynamics section for description of immunological methods used in phase 1 and 2 of this study. The same methods are used also in phase 3, but results are not yet available.

Primary Efficacy Endpoints

First primary endpoint: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants without serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2.

Second primary endpoint: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2.

Secondary Efficacy Endpoints

COVID-19 confirmed at least 14 days after Dose 2: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 14 days after Dose 2.

Severe COVID-19: incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed either (1) ≥ 7 days after Dose 2 or (2) ≥ 14 days after Dose 2.

COVID-19 Case Definitions

Participants who developed any potential COVID-19 symptoms were to contact the site immediately and, if confirmed, to participate in an in-person or telehealth visit as soon as possible (within 3 days of symptom onset and at the latest 4 days after symptom resolution). At the visit (or prior to the visit, if a self-swab was used), investigators were to collect clinical information and results from local standard-of-care tests sufficient to confirm a COVID-19 diagnosis. Investigators were to obtain a nasal swab (mid-turbinate) for testing at a central laboratory using a validated reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) test (Cepheid; FDA approved under EUA) to detect SARS-CoV-2. If the evaluation was conducted by telehealth, the participant was to self-collect a nasal swab and ship for assessment at the central laboratory. A local nucleic acid amplification test (NAAT) result was only acceptable if it met protocol specified criteria and if a central laboratory result was not available.

Two definitions of SARS-CoV-2 related cases, and SARS-CoV-2 related severe cases, will be considered (for both, the onset date of the case will be the date that symptoms were first experienced by the participant; if new symptoms are reported within 4 days after resolution of all previous symptoms, they will be considered as part of a single illness):

Confirmed COVID-19 (defined for FDA guidance): presence of at least 1 of the following symptoms and SARS-CoV-2 NAAT-positive during, or within 4 days before or after, the symptomatic period, either at the central laboratory or at a local testing facility (using an acceptable test):

- Fever;
- New or increased cough;
- New or increased shortness of breath;
- Chills;
- New or increased muscle pain;
- New loss of taste or smell;
- Sore throat;
- Diarrhoea;
- Vomiting.

The second definition, which may be updated as more is learned about COVID-19, will include the following additional symptoms defined by the CDC:

- Fatigue;
- Headache;
- Nasal congestion or runny nose;
- Nausea.

Confirmed severe COVID-19: confirmed COVID-19 and presence of at least 1 of the following:

- Clinical signs at rest indicative of severe systemic illness (RR ≥ 30 breaths per minute, HR ≥ 125 beats per minute, SpO₂ $\leq 93\%$ on room air at sea level, or PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg);

- Respiratory failure (defined as needing high-flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO);
- Evidence of shock (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, or requiring vasopressors);
- Significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction;
- Admission to an ICU;
- Death.

In addition, evidence of prior infection was determined by virological testing via NAAT on mid-turbinate swab and serological testing for IgG to the SARS-CoV-2 N-antigen. A serological definition will be used for participants without clinical presentation of COVID-19:

- Confirmed seroconversion to SARS-CoV-2 without confirmed COVID-19: positive N-binding antibody result in a participant with a prior negative N-binding antibody result.

In addition, prior infection with SARS-CoV-2 was assessed also at Dose 2 (NAAT) and is being evaluated for up to 24 months. The purpose is to assess persistence of efficacy, explore efficacy against asymptomatic SARS-CoV-2 infections, and ensure safety in both seronegative and seropositive participants.

Sample size

For Phase 2/3, with assumptions of a true VE of 60% after the second dose of investigational product, a total of approximately 164 first confirmed COVID-19 illness cases will provide 90% power to conclude true VE >30% with high probability, allowing early stopping for efficacy at the IA. This would be achieved with 17,600 evaluable participants per group or 21,999 vaccine recipients randomized in a 1:1 ratio with placebo, for a total sample size of 43,998, based on the assumption of a 1.3% illness rate per year in the placebo group, accrual of 164 first primary-endpoint cases within 6 months, and 20% of the participants being non-evaluable or having serological evidence of prior infection with SARS-CoV-2, potentially making them immune to further infection. Dependent upon the evolution of the pandemic, it is possible that the COVID-19 attack rate may be much higher, in which case accrual would be expected to be more rapid, enabling the study's primary endpoint to be evaluated much sooner.

Randomisation and Blinding (masking)

Allocation of participants to vaccine groups were performed through the use of an IRT system (IWR). Participants were randomised 1:1 to active vaccine or placebo.

The trial included participants ≥12 years of age, stratified as follows: 12 to 15, 16 to 55 years or >56 years. It was intended that a minimum of 40% of participants were to be enrolled in the >56-year stratum.

The study staff receiving, storing, dispensing, preparing, and administering the study interventions were unblinded. All other study and site personnel, including the investigator, investigator staff, and participants, were blinded to study intervention assignments.

Exceptions to blinding for e.g. DMC activities were described and found acceptable.

Efficacy Analysis Methods

During Phase 2/3, interim analyses were pre-specified in the protocol to be conducted after accrual of at least 62, 92, and 120 evaluable COVID-19 cases, where overwhelming efficacy could be declared if the primary endpoint was met with a posterior probability that the true VE is $>30\%$ (i.e., $\Pr[VE > 30\% | \text{data}] > 99.5\%$ at an interim analysis or $> 98.6\%$ at the final analysis). The success threshold for each interim analysis was calibrated to protect overall type I error at 2.5%. Futility was also assessed, and the study could be stopped for lack of benefit if the predicted probability of demonstrating vaccine efficacy at the final analysis was $< 5\%$ at any of the first 2 planned interim analyses. Efficacy and futility boundaries were applied in a nonbinding way. The calculation of posterior probability and the credible interval were adjusted for surveillance time. For subgroup analyses of the primary efficacy endpoint, a 2-sided 95% confidence interval (CI) was calculated. VE is defined as $100\% \times (1 - \text{IRR})$, where illness rate ratio (IRR) is calculated as the ratio of first confirmed COVID-19 illness rate in the vaccine group to the corresponding illness rate in the placebo group. VE is demonstrated if there is convincing evidence (i.e., posterior probability greater than 99.5% at an interim analysis or greater than 98.6% at the final analysis) that the true VE of BNT162b2 is $> 30\%$ using a beta-binomial model, where VE represents efficacy for prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection before and during the vaccination regimen. Participants with positive or unknown NAAT results at any illness visit prior to 7 days after Dose 2 were not included in the evaluation for VE. Cases were counted from 7 days after Dose 2.

The interim analysis was performed for the first primary efficacy endpoint only. Other efficacy data analysed for the interim analysis were summarized with descriptive summary statistics, including COVID-19 case counts in the BNT162b2 and placebo groups on the basis of:

- evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline per NAAT or N-antigen binding assay
- subgroup status (i.e., age, sex, race, ethnicity baseline SARS-CoV-2 status)
- COVID-19 cases meeting protocol criteria as severe after the first and second doses.

Overwhelming efficacy success criteria were met at the first interim analysis, so further formal interim analyses would not be conducted. The final analysis of all protocol specified primary and secondary efficacy endpoints was pre-specified in the protocol to be conducted after accrual of the final number of COVID-19 cases (at least 164 cases). Subgroup analyses of VE were performed for the primary endpoints and secondary endpoint of severe COVID-19 cases. Additional post hoc analyses of subgroups defined by comorbidity risk assessment were performed. Secondary efficacy was analysed in the same manner as primary efficacy (Section 2.5.4.1.2.2), using the cases definitions for severe COVID-19 and CDC criteria for COVID-19

Statistical methods

The estimands to evaluate the efficacy objectives were based on evaluable populations for efficacy. These estimands estimate the vaccine effect in the hypothetical setting where participants follow the study schedules and protocol requirements as directed. In addition, VE was also analysed by all-available efficacy population.

The evaluable efficacy population included all eligible randomized participants who received all vaccination(s) as randomized, with Dose 2 received within the predefined window (19-42 days after Dose 1), and had no other important protocol deviations as determined by the clinician on or before 7 days after Dose 2. This was the primary analysis population for all efficacy analyses. Additional analyses based on the all-available efficacy populations, including all randomized participants who completed 1 and 2 vaccination doses respectively, were also performed.

The two primary endpoints were tested hierarchically. Key secondary efficacy endpoints were evaluated sequentially in a prespecified order after the primary endpoints were met. Missing data were not imputed for the primary or secondary analyses. Sensitivity analysis of missing laboratory data was performed for the primary endpoint with MNAR assumption.

VE was estimated as follows: $100 \times (1 - \text{IRR})$, where IRR is the calculated ratio of confirmed COVID-19 illness per 1000 person-years follow-up in the active vaccine group to the corresponding illness rate in the placebo group from 7 days after the second dose.

A Bayesian approach was used for the primary and secondary endpoints. A beta prior, beta (0.700102, 1), was used for $\theta = (1 - \text{VE}) / (2 - \text{VE})$. The prior was centred at $\theta = 0.4118$ (VE=30%). The 95% interval for θ is (0.005, 0.964) and the corresponding prior 95% interval for VE is (-26.2, 0.995). The Bayesian approach was not used for the point estimate for VE. At final analysis, efficacy was to be declared if the posterior probability of VE greater than or equal to 30% (" p ") > 98.60%.

During Phase 2/3, 4 interim analyses (IAs) were planned to be performed by an unblinded statistical team after accrual of at least 32, 62, 92, and 120 cases. The final analysis was to be performed when 164 cases were observed. However, only one interim analysis was performed, at 94 cases. The final analysis was performed with 170 cases. At the time of the IAs, futility and VE with respect to the first primary endpoint were planned to be assessed. The IA that was performed was successful, as was the final analysis, and results were consistent with the IA.

The success threshold for each interim analysis was to be calibrated to protect overall type I error at 2.5%. The risk of falsely concluding the VE to be above 30% (the type I error rate) with the proposed Bayesian model and over the interim analyses and final analysis under assumption of 30% vaccine efficacy is 0.021 (one sided). Hence the type I error rate for the primary endpoint is controlled. Although only one interim analysis was performed, the overall Type I error (overall probability of success when true VE=30%) was controlled at 0.025 with the originally proposed success/futility boundaries.

Although Bayesian analysis are not usually accepted as confirmatory evidence in pivotal trials, the magnitude of the effect in this study, makes this concern redundant. Hence, the conclusions of the inference are considered robust.

Results

Disposition of All Randomised Subjects – ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis

| | Vaccine Group (as Randomized) | | Total (N ^a =37796) n ^b (%) |
|--|---|--|--|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18904) n ^b (%) | Placebo (N ^a =18892) n ^b (%) | |
| Randomized | 18904 (100.0) | 18892 (100.0) | 37796 (100.0) |
| Not vaccinated | 46 (0.2) | 43 (0.2) | 89 (0.2) |
| Vaccinated | | | |
| Dose 1 | 18858 (99.8) | 18849 (99.8) | 37707 (99.8) |
| Dose 2 | 18555 (98.2) | 18533 (98.1) | 37088 (98.1) |
| Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period) | 16902 (89.4) | 16804 (88.9) | 33706 (89.2) |
| Discontinued from vaccination period but continue in the study | 121 (0.6) | 111 (0.6) | 232 (0.6) |
| Discontinued after Dose 1 and before Dose 2 | 121 (0.6) | 107 (0.6) | 228 (0.6) |

| | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit | 0 | 4 (0.0) | 4 (0.0) |
| Reason for discontinuation from vaccination period | | | |
| No longer meets eligibility criteria | 48 (0.3) | 81 (0.4) | 129 (0.3) |
| Withdrawal by subject | 45 (0.2) | 9 (0.0) | 54 (0.1) |
| Adverse event | 20 (0.1) | 12 (0.1) | 32 (0.1) |
| Pregnancy | 4 (0.0) | 4 (0.0) | 8 (0.0) |
| Physician decision | 2 (0.0) | 1 (0.0) | 3 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 | 2 (0.0) | 2 (0.0) |
| Medication error without associated adverse event | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| Other | 2 (0.0) | 1 (0.0) | 3 (0.0) |
| Withdrawn from the study | 180 (1.0) | 259 (1.4) | 439 (1.2) |
| Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2 | 132 (0.7) | 164 (0.9) | 296 (0.8) |
| Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit | 44 (0.2) | 84 (0.4) | 128 (0.3) |
| Withdrawn after 1-month post-Dose 2 visit | 4 (0.0) | 11 (0.1) | 15 (0.0) |
| Reason for withdrawal from the study | | | |
| Withdrawal by subject | 84 (0.4) | 157 (0.8) | 241 (0.6) |
| Lost to follow-up | 80 (0.4) | 86 (0.5) | 166 (0.4) |
| Adverse event | 8 (0.0) | 5 (0.0) | 13 (0.0) |
| Death | 2 (0.0) | 3 (0.0) | 5 (0.0) |
| Physician decision | 1 (0.0) | 2 (0.0) | 3 (0.0) |
| No longer meets eligibility criteria | 1 (0.0) | 2 (0.0) | 3 (0.0) |
| Medication error without associated adverse event | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Refused further study procedures | 0 | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| Other | 3 (0.0) | 3 (0.0) | 6 (0.0) |

Note : 1 subject was randomised but did not sign informed consent and is not included in any analysis population

Note: because of a dosing error, 2 subjects received an additional dose of BNT162b2 (30µg) and one dose of placebo

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analysis of the overall study objectives.

a. N=number of randomised subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations

b. n=number of subjects with the specific characteristics

Recruitment

This study is ongoing, and participants are continuing to be enrolled and evaluated in Phase 3.

Subject First Visit: 29 April 2020

Data Cut-off dates:

- 24 August 2020 (Phase 1 safety and immunogenicity data through 1 month after Dose 2)
- 02 September 2020 (Phase 2 safety data 7 days after Dose 2 only)
- 06 October 2020 (Phase 2/3 safety data 1 month after Dose 2 for the first 6610 participants, and available safety data for all 36,855 participants)
- 04 November 2020 (Phase 2/3 first interim analysis for efficacy at 94 cases)

As a result, 44,822 subjects have been enrolled and 43,386 subjects have been randomised at 153 centres, in 6 countries worldwide, including: United States (131 centres, 33,068 subjects), Argentina (1 site, 5,776 subjects), Brazil (2 sites, 2,900 subjects), Turkey (9 sites, 342 subjects), South Africa (4 sites, 800 subjects) and Germany (6 sites, 500 subjects).

Conduct of the study

This study has gone through extensive changes or amendments. The amendments of the phase 1 of the study are deemed acceptable for a dose-finding design. Protocol amendments concerning the phase 3 of the study are overall adequately motivated and acceptable, since they are not expected to affect the conclusions on efficacy. Main Amendments have allowed to include adolescents from 12 to 15 years in the study and added corresponding objectives. Furthermore, secondary efficacy endpoints to include COVID-19 cases that occurred from 14 days after the second dose were added. The SAP was amended twice in line with protocol amendments.

Baseline data

Overall, demographic characteristics were well balanced between study groups.

Demographics (population for the primary efficacy endpoint)^a

| | Comirnaty (N=18,242) n (%) | Placebo (N=18,379) n (%) |
|---|---|---|
| Sex | | |
| Male | 9318 (51.1) | 9225 (50.2) |
| Female | 8924 (48.9) | 9154 (49.8) |
| Age (years) | | |
| Mean (SD) | 50.6 (15.70) | 50.4 (15.81) |
| Median | 52.0 | 52.0 |
| Min, max | (12, 89) | (12, 91) |
| Age group | | |
| ≥12 through 15 years | 46 (0.3) | 42 (0.2) |
| ≥16 through 17 years | 66 (0.4) | 68 (0.4) |
| ≥16 through 64 years | 14,216 (77.9) | 14,299 (77.8) |
| ≥65 through 74 years | 3176 (17.4) | 3226 (17.6) |
| ≥75 years | 804 (4.4) | 812 (4.4) |
| 75 through 85 years | 799 (4.4) | 807 (4.4) |
| >85 years | 5 (0.0) | 5 (0.0) |
| Race | | |
| White | 15,110 (82.8) | 15,301 (83.3) |
| Black or African American | 1617 (8.9) | 1617 (8.8) |
| American Indian or Alaska Native | 118 (0.6) | 106 (0.6) |
| Asian | 815 (4.5) | 810 (4.4) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 48 (0.3) | 29 (0.2) |
| Other ^b | 534 (2.9) | 516 (2.8) |
| Ethnicity | | |
| Hispanic or Latino | 4886 (26.8) | 4857 (26.4) |
| Not Hispanic or Latino | 13,253 (72.7) | 13,412 (73.0) |
| Not reported | 103 (0.6) | 110 (0.6) |
| Comorbidities ^c | | |
| Yes | 8432 (46.2) | 8450 (46.0) |
| No | 9810 (53.8) | 9929 (54.0) |

- All eligible randomised participants who receive all vaccination(s) as randomised within the predefined window, have no other important protocol deviations as determined by the clinician, and have no evidence of SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2.
- Includes multiracial and not reported.

- c. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease
- Chronic lung disease (e.g., emphysema and chronic bronchitis, idiopathic pulmonary fibrosis, and cystic fibrosis) or moderate to severe asthma
 - Significant cardiac disease (e.g., heart failure, coronary artery disease, congenital heart disease, cardiomyopathies, and pulmonary hypertension)
 - Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²)
 - Diabetes (Type 1, Type 2 or gestational)
 - Liver disease
 - Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection (not included in the efficacy evaluation)

Baseline comorbidities - safety population 38,000 subjects- at final analysis:

Table 3. Baseline Charlson Comorbidities ~ 3800 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population

| Charlson Comorbidity Index Category | Vaccine Group (as Administered) | | Total (N ^a =37706) n ^b (%) |
|---|---|--|--|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18860) n ^b (%) | Placebo (N ^a =18846) n ^b (%) | |
| Subjects with any Charlson comorbidity | 3934 (20.9) | 3809 (20.2) | 7743 (20.5) |
| AIDS/HIV | 59 (0.3) | 62 (0.3) | 121 (0.3) |
| Any Malignancy | 733 (3.9) | 662 (3.5) | 1395 (3.7) |
| Cerebrovascular Disease | 195 (1.0) | 166 (0.9) | 361 (1.0) |
| Chronic Pulmonary Disease | 1478 (7.8) | 1453 (7.7) | 2931 (7.8) |
| Congestive Heart Failure | 88 (0.5) | 83 (0.4) | 171 (0.5) |
| Dementia | 7 (0.0) | 11 (0.1) | 18 (0.0) |
| Diabetes With Chronic Complication | 99 (0.5) | 113 (0.6) | 212 (0.6) |
| Diabetes Without Chronic Complication | 1473 (7.8) | 1478 (7.8) | 2951 (7.8) |
| Hemiplegia or Paraplegia | 13 (0.1) | 21 (0.1) | 34 (0.1) |
| Leukemia | 12 (0.1) | 10 (0.1) | 22 (0.1) |
| Lymphoma | 22 (0.1) | 32 (0.2) | 54 (0.1) |
| Metastatic Solid Tumor | 4 (0.0) | 3 (0.0) | 7 (0.0) |
| Mild Liver Disease | 125 (0.7) | 89 (0.5) | 214 (0.6) |
| Moderate or Severe Liver Disease | 1 (0.0) | 2 (0.0) | 3 (0.0) |
| Myocardial Infarction | 194 (1.0) | 188 (1.0) | 382 (1.0) |
| Peptic Ulcer Disease | 52 (0.3) | 71 (0.4) | 123 (0.3) |
| Peripheral Vascular Disease | 124 (0.7) | 117 (0.6) | 241 (0.6) |
| Renal Disease | 123 (0.7) | 133 (0.7) | 256 (0.7) |
| Rheumatic Disease | 62 (0.3) | 56 (0.3) | 118 (0.3) |
| Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied. | | | |
| Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives. | | | |
| a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations. | | | |
| b. n = Number of subjects with the specified characteristic. Subjects with multiple occurrences within each category are counted only once. For 'Subjects with any Charlson comorbidity', n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of any Charlson comorbidity. | | | |
| PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:04) Source Data: admh Table Generation: 17NOV2020 (16:21) (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/admh_s002_risk_p3_saf | | | |

The study excluded participants who were immunocompromised and those who had previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19. Participants with pre-existing stable disease, defined as disease

not requiring significant change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 6 weeks before enrolment, were included as were participants with known stable infection with human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV).

Numbers analysed

The disposition of the efficacy populations is described in the Table below. There was an imbalance between the two study groups on the number of subjects excluded from the evaluable efficacy population. The two reasons responsible for this imbalance were "Dosing/administration error, subject did not receive correct dose of vaccine" (n=105 in vaccines and n=3 in placebo) and "IP administered that was deemed not suitable for use by Almac" (n=144 in vaccines and n=0 in placebo). There may be several explanations for this imbalance as listed below:

- As the placebo was a fixed volume of saline, with no dilution required, the likelihood of a dosing error in the placebo group was lower compared to vaccine, which did required dilution.
- An isolated dosing/administrative error event in one clinical centre affecting a higher number of participants receiving BNT162b2 (n=52 participants) has contributed to this imbalance.
- Almac was responsible for determining suitability for use of investigational product that was subject to a temperature excursion. Due to the differences in the required storage conditions (ambient for the placebo versus ultracold for the BNT162b2), temperature excursions were not an issue for the placebo but were for BNT162b2.

The protocol design was such that, if a participant experienced any of the specified trigger symptoms that could indicate COVID-19, a potential COVID-19 illness visit should occur, including obtaining a swab for the central laboratory.

Table 4 Efficacy Populations

| | Vaccine Group (as Randomized) | | |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) n ^a (%) | Placebo n ^a (%) | Total n ^a (%) |
| Randomized ^b | 21823 (100.0) | 21828 (100.0) | 43651 (100.0) |
| Dose 1 all-available efficacy population | 21768 (99.7) | 21783 (99.8) | 43551 (99.8) |
| Subjects without evidence of infection before Dose 1 | 20314 (93.1) | 20296 (93.0) | 40610 (93.0) |
| Subjects excluded from Dose 1 all-available efficacy population | 55 (0.3) | 45 (0.2) | 100 (0.2) |
| Reason for exclusion ^c | | | |

| | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Did not receive at least 1 vaccination | 54 (0.2) | 45 (0.2) | 99 (0.2) |
| Did not provide informed consent | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Dose 2 all-available efficacy population | 20566 (94.2) | 20536 (94.1) | 41102 (94.2) |
| Subjects without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 | 18701 (85.7) | 18627 (85.3) | 37328 (85.5) |
| Subjects without evidence of infection prior to 14 days after Dose 2 | 18678 (85.6) | 18563 (85.0) | 37241 (85.3) |
| Subjects excluded from Dose 2 all-available efficacy population | 1257 (5.8) | 1292 (5.9) | 2549 (5.8) |
| Reason for exclusion ^c | | | |
| Did not receive 2 vaccinations | 1256 (5.8) | 1292 (5.9) | 2548 (5.8) |
| Did not provide informed consent | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Evaluable efficacy (7 days) population | 20033 (91.8) | 20244 (92.7) | 40277 (92.3) |
| Subjects without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 | 18242 (83.6) | 18379 (84.2) | 36621 (83.9) |
| Evaluable efficacy (14 days) population | 20033 (91.8) | 20243 (92.7) | 40276 (92.3) |
| Subjects without evidence of infection prior to 14 days after Dose 2 | 18219 (83.5) | 18315 (83.9) | 36534 (83.7) |
| Subjects excluded from evaluable efficacy (7 days) population | 1790 (8.2) | 1584 (7.3) | 3374 (7.7) |
| Subjects excluded from evaluable efficacy (14 days) population | 1790 (8.2) | 1585 (7.3) | 3375 (7.7) |
| Reason for exclusion ^c | | | |
| Randomized but did not meet all eligibility criteria | 36 (0.2) | 26 (0.1) | 62 (0.1) |
| Did not provide informed consent | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Did not receive all vaccinations as randomized or did not receive Dose 2 | 1550 (7.1) | 1561 (7.2) | 3111 (7.1) |
| within the predefined window (19-42 days after Dose 1) | | | |
| Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2 | 311 (1.4) | 60 (0.3) | 371 (0.8) |
| Had other important protocol deviations on or prior to 14 days after Dose 2 | 311 (1.4) | 61 (0.3) | 372 (0.9) |

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.

a. n = Number of subjects with the specified characteristic.

b. These values are the denominators for the percentage calculations.

c. Subjects may have been excluded for more than 1 reason.

Outcomes and estimation

Primary Efficacy Endpoints – Final Analysis

The result for the first primary efficacy analysis is shown in Table 5. VE against confirmed COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 95.0%, with 8 COVID-19 cases in the BNT162b2 group compared to 162 COVID-19 cases in the placebo group.

The vaccine efficacy of BNT162b2 for the same primary efficacy endpoint based on the Dose 2 all-available efficacy population was 95.2%, with 8 and 165 cases in the BNT162b2 and placebo group.

Table 5 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint | Vaccine Group (as Randomized) | | | | VE (%) | (95% CI ^e) | Pr (VE >30% data) ^f |
|--|---|---|------------------------------------|---|--------|------------------------|----------------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198) | | Placebo (N ^a =18325) | | | | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | | |
| First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 | 8 | 2.214 (17411) | 162 | 2.222 (17511) | 95.0 | (90.3, 97.6) | >0.9999 |

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 =severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details

For the second primary efficacy endpoint, VE for BNT162b2 against confirmed COVID-19 was evaluated in participants with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection through 7 days after Dose 2. Cases were counted from 7 days after Dose 2 (Table 6). VE against confirmed COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 94.6%, with 9 and 169 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively.

The vaccine efficacy of BNT162b2 for the same primary efficacy endpoint based on the Dose 2 all-available efficacy population was 94.8%, with 9 and 172 cases in the BNT162b2 and placebo group, respectively.

Table 6 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 Subjects With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint | Vaccine Group (as Randomized) | | | | VE (%) | (95% CI ^e) | Pr (VE >30% data) ^f |
|--|---|---|------------------------------------|---|--------|------------------------|----------------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =19965) | | Placebo (N ^a =20172) | | | | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | | |
| First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 | 9 | 2.332 (18559) | 169 | 2.345 (18708) | 94.6 | (89.9, 97.3) | >0.9999 |
| Abbreviations: VE = vaccine efficacy. a. N = number of subjects in the specified group. b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition. c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period. d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint. e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details. f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details. | | | | | | | |

However the seropositive subjects were not many: among 38,000 subjects there were 407 individuals seropositive in the vaccine group and 436 in the placebo group in the age strata 16-55 YOA, and 150 individual seropositive in the vaccine group and 152 in the placebo group in the >55 YOA age strata.

All Confirmed Cases of COVID-19 After Dose 1

An analysis of the cases occurring from dose 1 and until dose 2 or 1 week after dose 2 provides information on onset of protection.

All reports of COVID-19 with onset at any time after Dose 1 are accounted for in Table 7, which provides a summary of cases for all participants in the Dose 1 all-available efficacy (modified intention-to-treat) population, regardless of evidence of infection before or during the vaccination regimen. Among these participants, 50 cases of COVID-19 occurred after Dose 1 in the BNT162b2 group compared to 275 cases in the placebo group (Table 7). Notably, in the BNT162b2 group, most cases occurred before Dose 2.

Figure 9 displays cumulative incidence for the first COVID-19 occurrence after Dose 1 among all vaccinated participants based on Dose 1 all-available efficacy (modified intention-to-treat) population. Disease onset appears to track together for BNT162b2 and placebo until approximately 14 days after Dose 1, at which point the curves diverge, with cases steadily accumulating in the placebo group, while remaining virtually flat in the BNT162b2 group. From table 7 and figure 9 it is evident that the first dose offers partial protection, while few cases occur after the second dose.

Table 7 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All- Available Efficacy Population

| Efficacy Endpoint Subgroup | Vaccine Group (as Randomized) | | | | | |
|--|---|---|-----------------|---|--------|------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =21669) | | | Placebo (N ^a =21686) | | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | VE (%) | (95% CI ^e) |
| First COVID-19 occurrence after Dose 1 | 50 | 4.015 (21314) | 275 | 3.982 (21258) | 82.0 | (75.6, 86.9) |
| After Dose 1 to before Dose 2 | 39 | | 82 | | 52.4 | (29.5, 68.4) |
| ≥10 days after Dose 1 to before Dose 2 | 6 | | 45 | | 86.7 | (68.6, 95.4) |
| Dose 2 to 7 days after Dose 2 | 2 | | 21 | | 90.5 | (61.0, 98.9) |
| ≥7 Days after Dose 2 | 9 | | 172 | | 94.8 | (89.8, 97.6) |
| Abbreviations: VE = vaccine efficacy. | | | | | | |
| a. N = number of subjects in the specified group. | | | | | | |
| b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition. | | | | | | |
| c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period. | | | | | | |
| d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint. | | | | | | |
| e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method (adjusted for surveillance time for overall row). | | | | | | |

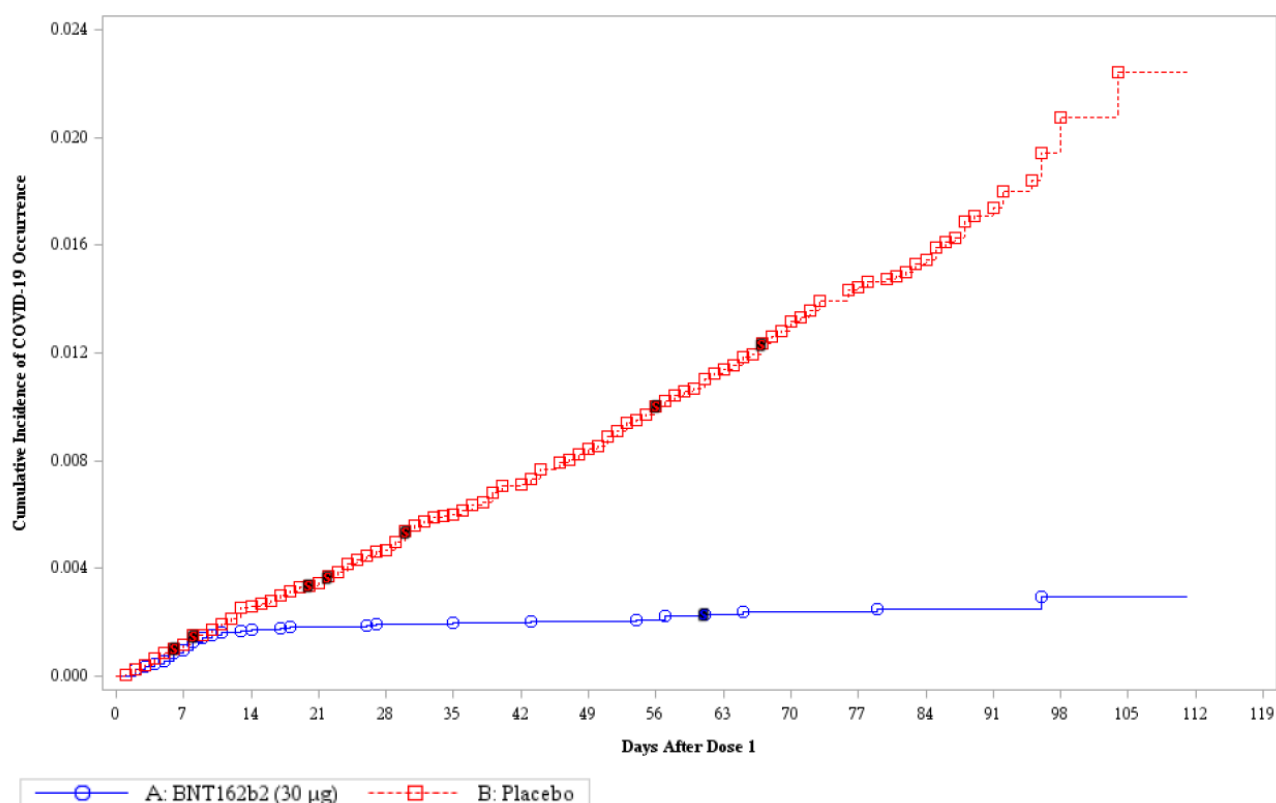


Figure 9. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All- Available Efficacy Population

Immunogenicity results

The immunogenicity part of study C4591001 are presented in this section and aimed to confirm the conclusions on safety and immunogenicity from phase 1. These are the only immunogenicity results from a larger study population available at this stage, and further results from phase 3 are expected post approval. In addition, any data generated in attempts to establish a serological correlate of protection are expected to be reported when available.

The results of the immunogenicity analyses here reported are generated from the Dose 2 evaluable immunogenicity population; baseline positive participants (by N-binding antibody or positive NAAT at Visit 1) were not excluded from these analyses.

SARS-CoV-2 Neutralizing Titres and S1-Binding IgG Concentrations GMTs/GMCs

At 1 month after Dose 2 (Day 52) of BNT162b2, there were substantial increases in SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs (Figure 10) and S1-binding IgG concentrations (GMCs) (Figure 11). GMTs/GMCs were higher in younger participants (18 to 55 years of age) than in older participants (56 to 85 years of age). Similar trends were observed for the SARS-CoV-2 90% neutralizing GMTs (data not shown in this report).

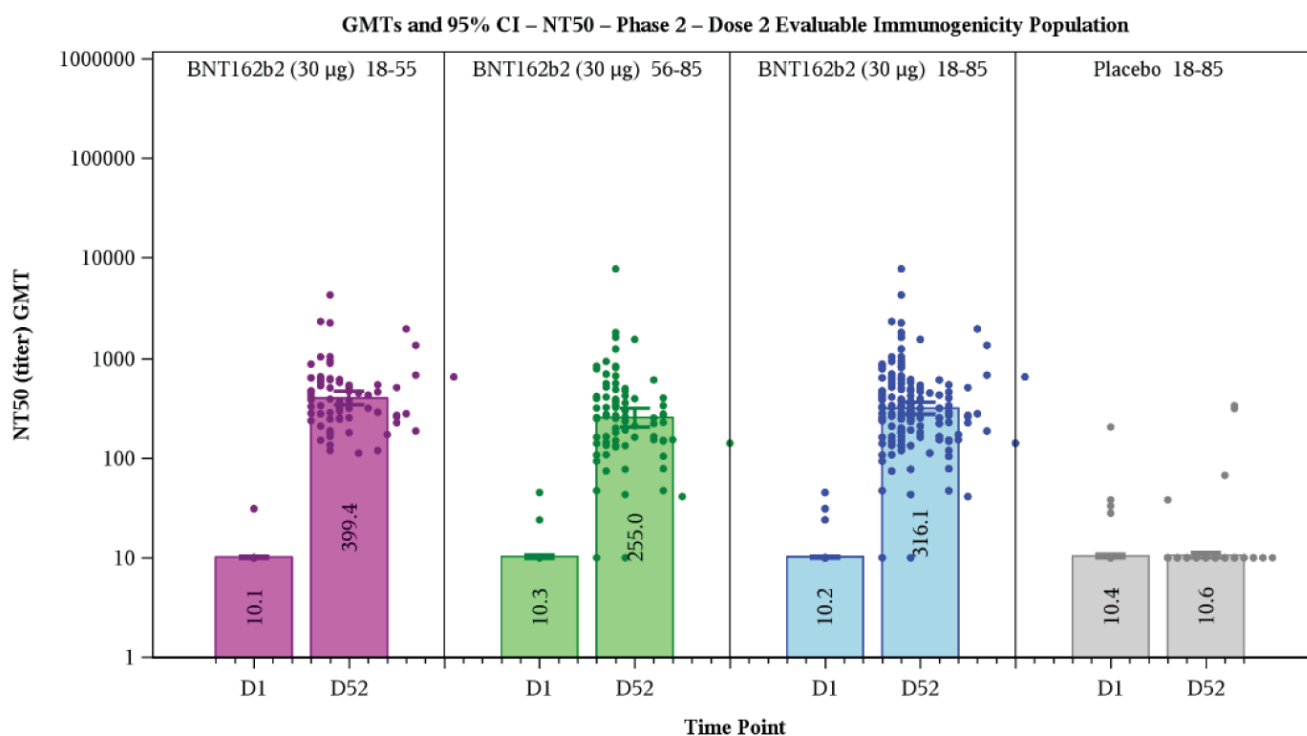


Figure 10. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Phase 2 – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population

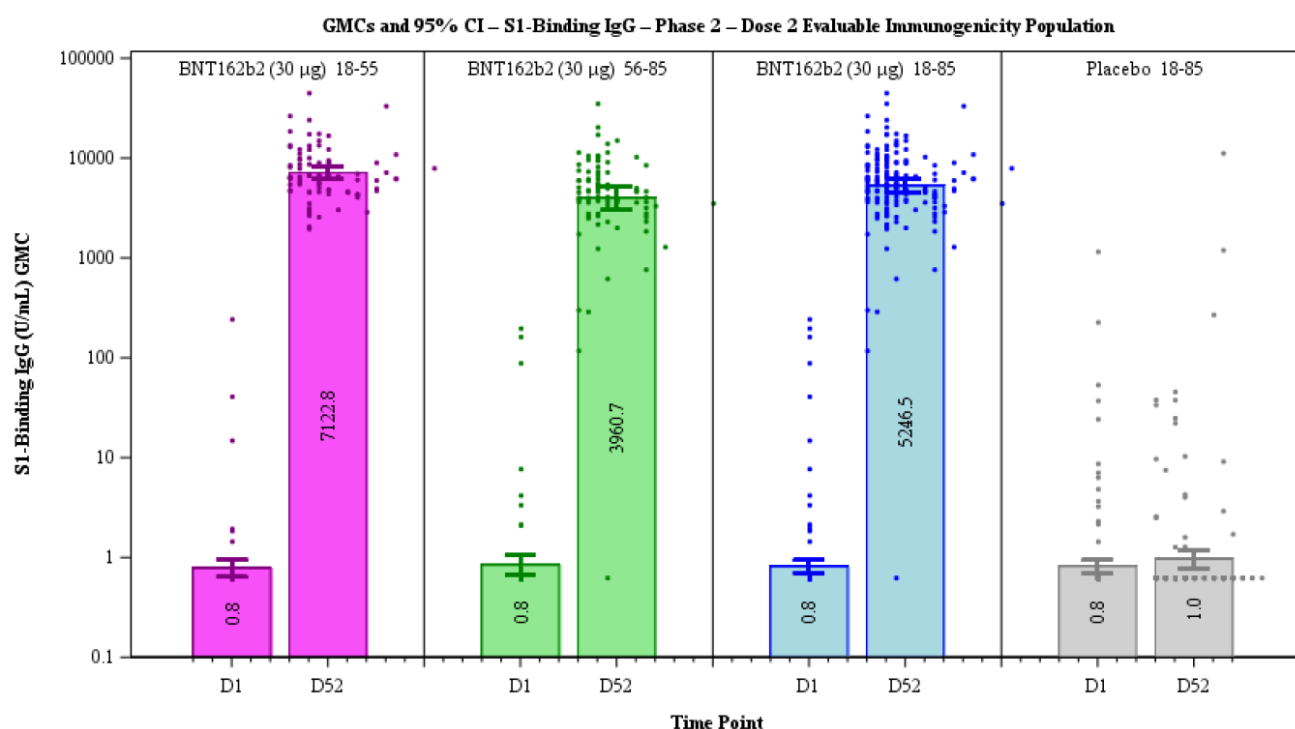


Figure 11. Geometric Mean Concentrations and 95% CI: S1-Binding IgG Level Assay – Phase 2 Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population

A few participants in the Dose 2 evaluable immunogenicity population had a positive baseline SARS-CoV-2 status. These SARS-CoV-2 status positive participants were analysed separately from the baseline negative participants. In general, at 1 month after Dose 2 among BNT162b2 recipients, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs and S1-binding IgG GMCs in participants with a positive baseline SARS-CoV-2 status (n=3) were numerically higher than those observed in participants with a negative baseline SARS-CoV-2 status (n=163).

Ancillary analyses

Vaccine Efficacy by Subgroup

For both primary endpoints, VE was also evaluated for subgroups of participants by age, sex, race/ethnicity, and country, without evidence of prior infection (Table 8). Results for additional age groups are shown in Table 9.

Post hoc analyses of efficacy by risk status were performed. For these analyses, at-risk participants were defined as those who had at least one Charlson Comorbidity Index condition or who were obese (defined as BMI ≥ 30 kg/m²) (table 11). Results for the all-available population were similar; no clinically meaningful differences were observed in VE on the basis of subgroup.

These subgroup analyses are considered of importance. There is no evidence of significantly reduced efficacy in older age groups, i.e. >90% vaccine efficacy even in over 75-year-old subjects, although not statistically significant as there were only few cases in this age stratum. There were no cases in the 16-17-year-old age stratum, but efficacy is not anticipated to be lower in younger age groups compared to the overall study population. Additionally, it is reassuring that other factors, e.g. ethnicity/race, gender did not impact efficacy. Efficacy was not demonstrated in subjects who were

seropositive at baseline, but the subgroup was very small and results are considered inconclusive rather than negative at this stage.

Table 8 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint Subgroup | Vaccine Group (as Randomized) | | | | VE (%) | (95% CI ^e) |
|----------------------------|---|---|------------------------------------|---|--------|------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198) | | Placebo (N ^a =18325) | | | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | |
| Overall | 8 | 2.214 (17411) | 162 | 2.222 (17511) | 95.0 | (90.0, 97.9) |
| Age group (years) | | | | | | |
| 16 to 55 | 5 | 1.234 (9897) | 114 | 1.239 (9955) | 95.6 | (89.4, 98.6) |
| >55 | 3 | 0.980 (7500) | 48 | 0.983 (7543) | 93.7 | (80.6, 98.8) |
| ≥65 | 1 | 0.508 (3848) | 19 | 0.511 (3880) | 94.7 | (66.7, 99.9) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 3 | 1.124 (8875) | 81 | 1.108 (8762) | 96.4 | (88.9, 99.3) |
| Female | 5 | 1.090 (8536) | 81 | 1.114 (8749) | 93.7 | (84.7, 98.0) |
| Race | | | | | | |
| White | 7 | 1.889 (14504) | 146 | 1.903 (14670) | 95.2 | (89.8, 98.1) |
| Black or African American | 0 | 0.165 (1502) | 7 | 0.164 (1486) | 100.0 | (31.2, 100.0) |
| All others ^f | 1 | 0.160 (1405) | 9 | 0.155 (1355) | 89.3 | (22.6, 99.8) |
| Ethnicity | | | | | | |
| Hispanic/Latino | 3 | 0.605 (4764) | 53 | 0.600 (4746) | 94.4 | (82.7, 98.9) |
| Non-Hispanic/non-Latino | 5 | 1.596 (12548) | 109 | 1.608 (12661) | 95.4 | (88.9, 98.5) |
| Country | | | | | | |
| Argentina | 1 | 0.351 (2545) | 35 | 0.346 (2521) | 97.2 | (83.3, 99.9) |
| Brazil | 1 | 0.119 (1129) | 8 | 0.117 (1121) | 87.7 | (8.1, 99.7) |
| USA | 6 | 1.732 (13359) | 119 | 1.747 (13506) | 94.9 | (88.6, 98.2) |

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

f. All others = American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

Table 9 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Subjects With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint Subgroup | Vaccine Group (as Randomized) | | | | | |
|---|--|---|-----------------|---|--------|------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =19965) | | | Placebo (N ^a =20172) | | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | VE (%) | (95% CI ^e) |
| First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 | | | | | | |
| Overall | 9 | 2.332 (18559) | 169 | 2.345 (18708) | 94.6 | (89.6, 97.6) |
| Age group (years) | | | | | | |
| 16 to 55 | 6 | 1.309 (10653) | 120 | 1.317 (10738) | 95.0 | (88.7, 98.2) |
| >55 | 3 | 1.022 (7892) | 49 | 1.028 (7956) | 93.8 | (80.9, 98.8) |
| ≥65 | 1 | 0.530 (4044) | 19 | 0.532 (4067) | 94.7 | (66.8, 99.9) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 4 | 1.183 (9457) | 85 | 1.170 (9342) | 95.3 | (87.6, 98.8) |
| Female | 5 | 1.149 (9102) | 84 | 1.176 (9366) | 93.9 | (85.2, 98.1) |
| Race | | | | | | |
| White | 7 | 1.975 (15294) | 153 | 1.990 (15473) | 95.4 | (90.3, 98.2) |
| Black or African American | 0 | 0.187 (1758) | 7 | 0.188 (1758) | 100.0 | (30.4, 100.0) |
| All others ^f | 2 | 0.170 (1507) | 9 | 0.167 (1477) | 78.2 | (-5.4, 97.7) |
| Ethnicity | | | | | | |
| Hispanic/Latino | 3 | 0.637 (5074) | 55 | 0.638 (5090) | 94.5 | (83.2, 98.9) |
| Non-Hispanic/non-Latino | 6 | 1.681 (13380) | 114 | 1.693 (13509) | 94.7 | (88.1, 98.1) |
| Country | | | | | | |
| Argentina | 1 | 0.366 (2664) | 36 | 0.367 (2684) | 97.2 | (83.5, 99.9) |
| Brazil | 2 | 0.134 (1274) | 8 | 0.132 (1257) | 75.4 | (-23.5, 97.5) |
| USA | 6 | 1.816 (14141) | 124 | 1.830 (14287) | 95.1 | (89.1, 98.2) |
| South Africa | 0 | 0.015 (362) | 1 | 0.015 (363) | 100.0 | (-3818.9, 100.0) |
| Prior SARS-CoV-2 Status | | | | | | |
| Positive at baseline ^g | 1 | 0.056 (526) | 1 | 0.060 (567) | -7.1 | (-8309.9, 98.6) |
| Negative at baseline but positive prior to 7 days after Dose 2 ^h | 0 | 0.003 (27) | 1 | 0.004 (34) | 100.0 | (-6004.9, 100.0) |
| Negative prior to 7 days after Dose 2 ⁱ | 8 | 2.214 (17411) | 162 | 2.222 (17511) | 95.0 | (90.0, 97.9) |
| Unknown | 0 | 0.059 (595) | 5 | 0.060 (596) | 100.0 | (-9.6, 100.0) |

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; VE= vaccine efficacy.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

f. All others = American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

g. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.

h. Negative N-binding antibody result and negative NAAT result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 2 or at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

i. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1 and Visit 2, and negative NAAT result at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

Table 10 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Requested Subgroup – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint Subgroup | Vaccine Group (as Randomized) | | | | | |
|---|---|---|------------------------------------|---|--------|------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198) | | Placebo (N ^a =18325) | | VE (%) | (95% CI ^e) |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | |
| Overall | 8 | 2.214 (17411) | 162 | 2.222 (17511) | 95.0 | (90.0, 97.9) |
| Age group (years) | | | | | | |
| 12 to 15 | 0 | 0.000 (14) | 0 | 0.000 (13) | NE | (NE, NE) |
| 16 to 17 | 0 | 0.002 (52) | 0 | 0.003 (55) | NE | (NE, NE) |
| 18 to 64 | 7 | 1.703 (13497) | 143 | 1.708 (13563) | 95.1 | (89.6, 98.1) |
| 65 to 74 | 1 | 0.406 (3074) | 14 | 0.406 (3095) | 92.9 | (53.1, 99.8) |
| ≥75 | 0 | 0.102 (774) | 5 | 0.106 (785) | 100.0 | (-13.1, 100.0) |
| Race | | | | | | |
| White | 7 | 1.889 (14504) | 146 | 1.903 (14670) | 95.2 | (89.8, 98.1) |
| Black or African American | 0 | 0.165 (1502) | 7 | 0.164 (1486) | 100.0 | (31.2, 100.0) |
| American Indian or Alaska native | 0 | 0.011 (100) | 1 | 0.010 (96) | 100.0 | (-3429.0, 100.0) |
| Asian | 1 | 0.092 (764) | 4 | 0.093 (769) | 74.6 | (-156.6, 99.5) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 | 0.006 (46) | 1 | 0.003 (29) | 100.0 | (-2266.9, 100.0) |
| Multiracial | 0 | 0.042 (414) | 1 | 0.036 (359) | 100.0 | (-3231.3, 100.0) |
| Not reported | 0 | 0.010 (81) | 2 | 0.012 (102) | 100.0 | (-563.3, 100.0) |
| Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy. Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis. a. N = number of subjects in the specified group. b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition. c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period. d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint. e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time. | | | | | | |

Table 11 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Risk Status – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint Subgroup | Vaccine Group (as Randomized) | | | | | |
|---|---|---|------------------------------------|---|--------|------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198) | | Placebo (N ^a =18325) | | VE (%) | (95% CI ^e) |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | |
| First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 | | | | | | |
| Overall | 8 | 2.214 (17411) | 162 | 2.222 (17511) | 95.0 | (90.0, 97.9) |
| At risk ^f | | | | | | |
| Yes | 4 | 1.025 (8030) | 86 | 1.025 (8029) | 95.3 | (87.7, 98.8) |
| No | 4 | 1.189 (9381) | 76 | 1.197 (9482) | 94.7 | (85.9, 98.6) |
| Age group (years) and at risk | | | | | | |
| 16-64 and not at risk | 4 | 0.962 (7671) | 69 | 0.964 (7701) | 94.2 | (84.4, 98.5) |
| 16-64 and at risk | 3 | 0.744 (5878) | 74 | 0.746 (5917) | 95.9 | (87.6, 99.2) |
| ≥65 and not at risk | 0 | 0.227 (1701) | 7 | 0.233 (1771) | 100.0 | (29.0, 100.0) |
| ≥65 and at risk | 1 | 0.281 (2147) | 12 | 0.279 (2109) | 91.7 | (44.2, 99.8) |
| Obese ^g | | | | | | |
| Yes | 3 | 0.763 (6000) | 67 | 0.782 (6103) | 95.4 | (86.0, 99.1) |
| No | 5 | 1.451 (11406) | 95 | 1.439 (11404) | 94.8 | (87.4, 98.3) |
| Age group (years) and obese | | | | | | |
| 16-64 and not obese | 4 | 1.107 (8811) | 83 | 1.101 (8825) | 95.2 | (87.3, 98.7) |
| 16-64 and obese | 3 | 0.598 (4734) | 60 | 0.609 (4789) | 94.9 | (84.4, 99.0) |
| ≥65 and not obese | 1 | 0.343 (2582) | 12 | 0.338 (2567) | 91.8 | (44.5, 99.8) |
| ≥65 and obese | 0 | 0.165 (1265) | 7 | 0.173 (1313) | 100.0 | (27.1, 100.0) |
| Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy. Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis. a. N = number of subjects in the specified group. b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition. c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period. d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint. e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time. f. At risk is defined as having at least one of the Charlson Comorbidity Index (CMI) category or obesity (BMI ≥30 kg/m ²). g. Obese is defined as BMI ≥30 kg/m ² . | | | | | | |

Vaccine efficacy by different age subgroup is shown below in line with the information included in the SmPC.

Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2, by age subgroup – participants without evidence of infection and participants with or without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 – evaluable efficacy (7 days) population

| First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection* | | | |
|---|--|--|--|
| Subgroup | COVID-19 mRNA Vaccine N^a=18,198 Cases n1^b Surveillance time ^c (n2 ^d) | Placebo N^a=18,325 Cases n1^b Surveillance time ^c (n2 ^d) | Vaccine efficacy % (95% CI)^f |
| All subjects ^e | 8 2.214 (17,411) | 162 2.222 (17,511) | 95.0 (90.0, 97.9) |
| 16 to 64 years | 7 1.706 (13,549) | 143 1.710 (13,618) | 95.1 (89.6, 98.1) |
| 65 years and older | 1 0.508 (3848) | 19 0.511 (3880) | 94.7 (66.7, 99.9) |
| 65 to 74 years | 1 0.406 (3074) | 14 0.406 (3095) | 92.9 (53.1, 99.8) |
| 75 years and older | 0 0.102 (774) | 5 0.106 (785) | 100.0 (-13.1, 100.0) |

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 [*Case definition: (at least 1 of) fever, new or increased cough, new or increased shortness of breath, chills, new or increased muscle pain, new loss of taste or smell, sore throat, diarrhoea or vomiting.]

* Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by nucleic acid amplification tests (NAAT) [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- a. N = number of participants in the specified group.
- b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
- e. No confirmed cases were identified in participants 12 to 15 years of age.
- f. Confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

Vaccine efficacy for Severe COVID-19 cases, Final analysis

Among participants without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, the estimated VE against severe COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 66.4%, with 1 and 3 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively (Table 12). The posterior probability for the true vaccine efficacy greater than 30% is 74.29%, which did not meet the prespecified success criterion of >98.6% for this endpoint due to the small number of severe cases observed after Dose 2 in the study.

Consequently, statistical testing of subsequent secondary endpoints (i.e., the additional secondary endpoints related to severe disease with pre-specified control of overall type 1 error) ended. However, descriptive summaries for the additional endpoints were provided.

Table 12 Vaccine Efficacy – First Severe COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

| Efficacy Endpoint | Vaccine Group (as Randomized) | | | | | | Pr (VE >30% data) ^f |
|---|---|--|------------------------------------|--|-----------|-----------------------|----------------------------------|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198) | | Placebo (N ^a =18325) | | VE (%) | (95% CI) ^e | |
| | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | n1 ^b | Surveillance Time ^c (n2 ^d) | | | |
| First severe COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 | 1 | 2.215 (17411) | 3 | 2.232 (17511) | 66.4 | (-124.8, 96.3) | 0.7429 |

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

Summary of main study

The following table summarise the efficacy results from the main study supporting the present application. This summary should be read in conjunction with the discussion on clinical efficacy as well as the benefit risk assessment (see later sections).

Table 13 Summary of Efficacy for trial C4591001

| | | |
|--|--|---|
| Title: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer- Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals | | |
| Study identifier | C4591001 | |
| Design | Phase 1/2/3 randomized, observer-blind, placebo-controlled | |
| | Follow-up for efficacy Follow-up for safety | Until nov 14, 2020 At least 1 month, median 2 months |
| Hypothesis | Superiority of vaccine vs placebo for vaccine efficacy | |
| Treatments groups | Active arm | BNT162b2 (30 µg), 2 doses, 21 days apart, randomized 22 000 |

| | | | |
|--|-------------------------|---|--|
| | Control arm | | Saline placebo, 2 doses, 21 days apart, randomized 22 000 |
| Endpoints and definitions | First Primary endpoint | VE-7d-no-SARS-Cov-2 | COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥7 days after Dose 2 |
| | Second Primary endpoint | VE-7d-no/yes-SARS-Cov-2 | COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥7 days after Dose 2. |
| | Secondary Endpoint | VE-14d-no-no/yes-SARS-Cov-2 | COVID-19 confirmed at least 14 days after Dose 2: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥14 days after Dose 2 |
| | Secondary Endpoint | VE-7d/14d-no-no/yes-SARS-Cov-2-Severe | Severe COVID-19: incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed either (1) ≥7 days after Dose 2 or (2) ≥14 days after Dose 2 |
| Database lock | November 14, 2020 | | |
| Results and Analysis | | | |
| Analysis description | | Primary Analysis | |
| Analysis population | | Per protocol, Evaluable Efficacy population | |
| Effect estimate per comparison VE=100x (1- IRR) IRR= caseN/groupN Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time., Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. | Primary endpoint | VE-7d-no-SARS-CoV-2 Evaluable Efficacy population | Cases in Active arm N=8/18198 Cases in Placebo arm N=162/18325 |
| | | Vaccine Efficacy VE % | 95.0 |
| | | 95% Credible Interval | 90.3, 97.6 |
| | | Pr (VE >30% data) | >0.9999 |
| | Co-Primary | VE-7d-no/yes-SARS-CoV-2 Evaluable Efficacy population | Cases in Active arm N=9/18559 Cases in Placebo arm N=169/18708 |
| | | Vaccine Efficacy VE % | 94.6 |
| | | 95% Credible Interval | 89.9, 97.3 |

| | | | |
|-------|--|----------------------------|--|
| | | Pr (VE >30% data) | >0.9999 |
| | Secondary endpoint | VE-14d-no- SARS-CoV-2 | Cases in Active arm N=8/18175 Cases in Placebo arm N= 139/18261 |
| | | Vaccine Efficacy VE % | 94.2 |
| | | 95% Credible Interval | 88.7, 97.2 |
| | | Pr (VE >30% data) | >0.9999 |
| | Secondary endpoint | VE-14d-no/yes- SARS-CoV-2 | Cases in Active arm N=8/19965 Cases in Placebo arm N= 144/20171 |
| | | Vaccine Efficacy VE % | 94.4 |
| | | 95% Credible Interval | 89.1, 97.3 |
| | | Pr (VE >30% data) | >0.9999 |
| | Secondary endpoint | VE-7d-no-SARS-CoV-2-Severe | Cases in Active arm N=1/18198 Cases in Placebo arm N= 3/18325 |
| | | Vaccine Efficacy VE % | 66.4 |
| | | 95% Credible Interval | -124.8, 96.3 |
| | | Pr (VE >30% data) | 0.7429 |
| Notes | Subgroup analyses support the overall results, e.g. elderly and patients with risk factors appear to be protected as well. | | |

2.5.3. Discussion on clinical efficacy

Design and conduct of clinical studies

The efficacy of the selected vaccine BNT162b2 was investigated in one pivotal trial, BNT162-02 study. This is a phase 1/2/3, multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, observer blind, dose finding, vaccine candidate efficacy and safety study in subjects that are healthy or have clinically stable comorbidities. Safety and immunogenicity data generated during the phase 1 portion of this study supported the selection of BNT162b2 at 30 µg, as a prime/boost regimen (separated by 21 days) as the vaccine candidate to proceed into Phase 2/3.

Phase 2/3 was designed to evaluate the efficacy of BNT162b2, and to provide additional safety and immunogenicity data in a larger population. The study design for the pivotal phase 3 study is overall acceptable and in line with applicable guidelines. In the Phase 2/3 portion, approximately 44,000 participants were randomised equally and were to receive 2 doses of COVID-19 mRNA Vaccine or placebo separated by 21 days. The efficacy analyses included participants that received their second vaccination within 19 to 42 days after their first vaccination. Participants are planned to be followed for

up to 24 months after Dose 2, for assessments of safety and efficacy against COVID-19. It is an observer-blind study, which is considered acceptable as placebo and vaccine differed in appearance. Randomisation and blinding were considered acceptable.

Overall inclusion and exclusion criteria are acceptable and the study population is considered representative of the target population for vaccination, including subjects at higher risk of severe disease, i.e. age above 65 years (>20% with no upper age limit) and relevant underlying diseases (46%, e.g. obesity, chronic pulmonary diseases, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease). Immunocompromised subjects and pregnant or breastfeeding women were excluded from the study. Subjects with known stable infection with HIV, HBV, HCV could be enrolled. Further, individuals who had previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19 were excluded, since the natural infection would affect the immunogenicity of the vaccine.

The study mainly recruited in the USA, but other sites worldwide were also included.

The primary endpoint (laboratory confirmed symptomatic COVID-19 in participants with no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 7 days after receipt of the second dose, and then in all participants regardless of serostatus) is considered relevant for the purpose of establishing vaccine efficacy.

SARS-CoV-2 genomic RNA has been detected in nasal swab samples using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 PCR assay on the GeneXpert Molecular Diagnostic System. This method detects 2 structural genes of SARS-CoV-2: E and N2. A validation of this method was performed, and in addition the test was issued a EUA by FDA. In order to assess the analytical detection limit, live virus and commercial control (AccuPlex™ SARS-CoV-2) were used. Clinical sensitivity and specificity were evaluated in comparison with results obtained using another FDA authorised real-time RT-PCR method with positive or negative clinical specimens and pre-pandemic samples. Results showed that Cepheid Xpert Xpress PCR assay is a sensitive and specific method for the detection of SARS-CoV-2 RNA in nasal swabs. The positive rate of self-swab is similar to site-swab, 3.7% and 4.7% positive from self-swab and site-swab respectively in the BNT162b2 group.

The third main secondary endpoint evaluated vaccine efficacy against severe cases of the disease (defined as confirmed COVID-19 with the presence of at least one of pre-defined severity criteria), to determine whether the vaccine decreased the incidence of confirmed severe COVID-19 in participants with no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection, 7 to 14 days after the second dose. Prevention of severe disease is an important endpoint, but the relative rarity of severe cases would require either a very large study population and/or a very long study duration to be certain to achieve sufficient statistical power. Therefore, it is acceptable as a secondary endpoint.

The immunogenicity secondary and exploratory endpoints are considered acceptable.

This is an event-driven study. This case-driven approach is deemed appropriate as the rate of accumulation of cases was not certain which could allow a rapid assessment of efficacy in case of a high attack rate. With assumptions of a true VE of 60% after the second dose of investigational product, a total of approximately 164 first confirmed COVID-19 illness cases will provide 90% power to conclude true VE >30% with high probability, allowing early stopping for efficacy at the IA. The randomisation procedure is considered appropriate to control confounding factors.

The statistical methods are overall acceptable. The Bayesian approach used is not expected to affect the decisions from the hypothesis testing procedure. For consistency and ease of interpretation, the Clopper Pearson confidence intervals will be included in the SmPC rather than the Bayesian credible intervals. Of the four pre-planned interim analyses only one was performed, and the final analysis was also submitted. These analyses give highly consistent results with VE far from the null hypothesis limit

of 30%. Confidence intervals were not adjusted for multiplicity, which is considered acceptable in this context.

While it could be argued that alpha could be allocated according to a group sequential design, since no failed interim analysis has been performed, the alpha allocated to the interim analysis may be recycled to the final analysis. Hence the final analysis could have been performed at full alpha level and the coverage probability of the “naïve” confidence interval is therefor considered correct.

The interim and final analyses are conducted in an evaluable efficacy population of participants who receive the two doses within the predefined window and excluding subjects with other major protocol deviation, in order to obtain a best-case estimate of vaccine efficacy. However, this approach could result in bias due to exclusion of subjects. For this reason, sensitivity analyses assessing VE based on all laboratory-confirmed cases with symptom onset at any time after the first dose (dose 1 all-available efficacy population) and 7 days after the second dose (dose 2 all-available efficacy population) have been performed without excluding participants with major protocol deviations.

Overall, the study report including the final analysis is considered adequate. This is not the final report for the study, as the study is expected to continue for a total of 24 months.

Baseline data

At the cut-off date of 14 November 2020, the disposition of the 38,000 participants were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Overall, 0.2% of participants did not receive study vaccine. A small percentage of participants discontinued study vaccine after Dose 1 and before Dose 2 (0.6%). The reasons for discontinuation were also balanced. The most frequently reported reasons for discontinuation included: no longer meets eligibility criteria (0.3% BNT162b2; 0.4% placebo; the most common reason was previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19), withdrawal by participant, and AEs (0.1% in both treatment groups).

The distribution of demographics and other baseline characteristics was similar between both arms among participants without evidence of infection up to 7 days after dose 2 in the final analysis evaluable efficacy population. Overall, most participants were White (82.8%) and non-Hispanic/non-Latino (72.7%) (26.8% of Hispanic/Latino ethnicity), median age was 52.0 years, and approximately 49% were female. There were 42.6% of participants in the older age group (>50 years), 26% of participants over 65 years of age and 0.7% (112 subjects) of participants adolescents (12-17 years). In 75-85 years and >85 years age groups, 837 and 5 participants respectively had been vaccinated with BNT162b2 (Dose 2 all-available efficacy).

Across both treatment groups, 20.5% had any comorbidity (per the Charlson comorbidity index). The most frequently reported comorbidities were diabetes (with and without chronic complications, 8.4%) and pulmonary disease (7.8%) and were reported at similar frequencies in each group. Obese participants made up 35.1% of the safety population. Overall, 120 subjects were HIV-positive and were evenly distributed between treatment groups.

Efficacy data and additional analyses

The population for the analysis of the primary efficacy endpoint included 36,621 participants 12 years of age and older (18,242 in the Vaccine group and 18,379 in the placebo group) who did not have evidence of prior infection with SARS-CoV-2 through 7 days after the second dose.

The first interim analysis for vaccine efficacy (VE) was conducted on 08-Nov-2020 by an IDMC. The data cut-off date was 04-Nov-2020, when a total of 94 confirmed COVID-19 cases were accrued. There were 4 COVID-19 cases in the BNT162b2 group compared to 90 COVID-19 cases reported in the

placebo group. These data gave a vaccine efficacy of 95.5% (95%CI: 88.8%, 97.5%) among participants without evidence of infection up to 7 days after Dose 2, and a >99.99% posterior probability for the true vaccine efficacy greater than 30% conditioning on available data. Participants included in the first interim analysis were also included in the final analysis.

The date for data cut-off for the final efficacy analysis was November 14, 2020, when a total of 170 confirmed COVID-19 cases were accrued.

The protective efficacy in subjects without prior evidence of SARS-CoV-2 infection from 7 days after dose 2 was high, 95.0% (95% CI: 90.0; 97.9) in the primary efficacy population (8 cases and 162 cases in the BNT162b2 and placebo groups, respectively). The posterior probability of >99.99% for the true VE greater than 30% met the pre-specified success criterion of >98.6% for this endpoint.

Among participants without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, VE against confirmed COVID-19 occurring at least 14 days after dose 2 was 94.2%, 95%CI (88.7%, 97.2%) (8 and 139 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively) with a posterior probability (VE≥30%/data) of >99.99%.

Slightly more subjects in the placebo group had symptoms of COVID-19 without being a confirmed case by PCR. This is also reflected in slightly more subjects in the placebo arm with result not available from the swab. Sensitivity analysis of missing laboratory data was performed for the primary endpoint with the available data, assuming a higher than the observed case rate when imputing missing efficacy endpoints from participants in the BNT162b2 group only, to reflect potentially unknowable missing not at random (MNAR) effects that are unfavourable for efficacy results of the study. 500 imputations were performed that were generated using SAS PROC MI Fully Conditional Specification (FCS) method. Each imputation filled in the missing laboratory results based on a logistic regression model at the subject level. VE after imputation was over 80% also with up to 15-fold increase of positivity rate applied to the BNT162b2 group. Hence, there is no concern that this slight imbalance has introduced any significant bias to the results presented below.

The 2-dose schedule is considered justified both based on immune responses and on the actual efficacy results. In dose 1 all-available efficacy (mITT) population, regardless of evidence of infection before or during the vaccination regimen, 50 cases of COVID-19 occurred after Dose 1 in the BNT162b2 group (n=21,314 subjects) compared to 275 cases in the placebo group (n=21,258 subjects). Notably, in the BNT162b2 group, most cases (36/(50)) occurred before Dose 2. The estimated VE against confirmed COVID-19 occurring after dose 1 was 82% (2-sided 95% CI: 75.6 %, 86.9%), with an estimated VE of 52.4% (2-sided 95% CI: 29.5%, 68.4%) against confirmed COVID-19 occurring after dose 1 but before dose 2.

The cumulative incidence curves for the first COVID-19 occurrence after dose 1 (all-available efficacy population) showed that COVID-19 disease onset seems to occur similarly for both BNT162b2 and placebo groups until approximately 14 days after Dose 1, then cumulative curves diverge with more cases accumulating in the placebo group than in the BNT162b2 group. During the follow-up time of approximately 2 months post-dose 2, the BNT162b2 cumulative curve is stable which would not suggest waning protection. A longer follow-up is necessary to investigate the duration of the efficacy of the vaccine in protecting against the disease.

For both primary endpoints, no clinically meaningful differences in VE by subgroup were observed by age group, country, ethnicity, sex, or race in the dose 2 evaluable efficacy population, with VE estimates that ranged from 91.2% to 100.0%. Efficacy was consistent across relevant subgroups.

The results in elderly are of great importance, as increasing age is an identified risk factor for severe disease and death. The results from this study are therefore reassuring suggesting a high protective efficacy in subjects ≥65 years of age (95%, 95% CI: 66.8; 99.9). There was no indication of

decreasing efficacy in subjects ≥ 75 years although the number of cases was small (0 in the vaccine group and 5 in placebo). In addition, the number of subjects > 85 YOA is very limited (5 subjects) hence the impact of immunosenescence on vaccine efficacy in these very old individuals remain uncertain.

Among participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, VE for participants at risk of severe COVID-19 including those with 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 (e.g. asthma, obese with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², chronic pulmonary disease, diabetes mellitus, hypertension) was 95.3%, as compared with 94.7% for those not at risk. VE for participants ≥ 65 years of age and at risk was 91.7%, as compared with 100% for those ≥ 65 years of age and not at risk. VE was similar in obese (95.4%) and non-obese (94.8%) participants. The VE by comorbidity status are as follows: cardiovascular (VE 100.0 (-0.8, 100.0)), Chronic pulmonary disease (93.0 (54.1, 99.8)), diabetes (94.7 (66.8, 99.9)), Hypertension (95.4 (82.6, 99.5)).

Severe disease cases were uncommon in the study: 1 case in the vaccine group and 4 cases in the placebo group (one case in the all evaluable population) after 7 days post second vaccination. None of the severe cases were baseline positive for SARS-CoV-2.

In the evaluable efficacy population, subjects without evidence of prior SARS-CoV-2 infection, the estimated VE against severe COVID-19 occurring at least 7 days after dose 2 was 66.4% (95% CI: -124.8%: 96.3%). The posterior probability for the true VE greater than 30% is 74.29% (7 days) and 74.32% (14 days), which did not meet the pre-specified success criterion for this endpoint, therefore no reliable conclusion can be drawn at this stage. While data on severe COVID-19 are limited, the experience with other vaccines (rotavirus and influenza vaccines with known efficacy against mild disease but better efficacy against severe disease) coupled with the high observed vaccine efficacy observed for BNT162b2 on all COVID-19 cases in populations with any comorbidity gives reassurance that the vaccine is likely to prevent severe disease. However, a precise estimate of its protective effect is presently lacking. The final study report may include additional data to the extent that the study is continued in a randomised fashion with a placebo group.

The second primary endpoint -VE in participants with and without prior evidence of SARS-CoV-2 infection- yielded similar results as the one in the population excluding those without evidence of prior infection. However, analysis is largely driven by events in subjects without evidence of prior infection, and therefore does not provide additional information.

It is not possible to conclude on vaccine efficacy in subjects with prior COVID-19, or signs of infection with SARS-CoV2 because only a small number of subjects were found to be seropositive at baseline (approximately 550 in each vaccine and placebo group), and only 2 cases of disease were reported in this subset (1 in each group). Further data may become available as the trial proceeds, but it is unlikely that the study will be able to deliver conclusive evidence for a number of reasons (e.g. it is very likely that the number of subjects seropositive will remain limited, and that there will be a lower incidence of disease in seropositive placebo recipients compared to seronegative placebo recipients due to existing partial protection). The extent of additional protection in seropositive subjects is presently uncertain. Effectiveness studies may give us some information on this regard.

Genome sequencing of the SARS-CoV-2 strains in the BNT162b2 vaccine and placebo groups has not been performed. However, this work is planned by the Applicant.

The primary analysis of efficacy was conducted when the pre-defined number of 164 COVID-19 cases had occurred. This correspond to about 1.5 months of median follow-up time duration after completion of the full vaccination regimen. Therefore, available efficacy data are limited in term of follow-up duration, and the efficacy of the vaccine over longer-time remains unknown. Data are expected to become available post-authorisation.

Immune responses in terms of neutralising antibodies were measured in the phase 1 and 2 part of the study. Overall, the immune responses measured in the phase 1 and 2 part of the pivotal study are consistent and in line with the phase 1 study BNT162-01 results. As expected, both neutralising antibody levels and S-protein binding antibody levels were higher in the youngest age stratum compared to the older age stratum. Serum titres in vaccinated subjects were numerically higher compared to human convalescent sera, up to 1 month after dose 2. There is presently no established correlate of protection.

Very limited results by baseline serostatus were provided, but updated immunogenicity data is expected to become available.

Cell mediated immune responses were demonstrated in the phase 1 part of the study as well as in the other phase 1/2 study BNT162-01, but in a small cohort of subjects only. A clear Th1-polarised response, i.e. IFN γ /IL-2 ICS and limited IL-4 ICS was shown, which is reassuring in terms of lack of VAED.

In total 14 adolescents aged 12-15 years were included in the vaccine group and 13 in the placebo group, and 52 adolescents aged 16-17 years in the vaccine and 55 in the placebo group. Vaccine efficacy could not be estimated for these subjects as no cases of disease were reported. No immune response data are available. However extrapolation of efficacy is possible from young adults because, from an immune system perspective, adolescents do not differ from young adults, thus there are no reasons to believe that the vaccine will not be as efficacious at least in the age subgroup proposed for the current indication (>16 years).

At cut-off date (14-Nov-2020), 120 subjects HIV positive were vaccinated with BNT162b2. Immunogenicity and efficacy data are not available at this time but will be provided post-authorisation.

Additional efficacy data needed in the context of a conditional MA

The final clinical study report for study C4591001 will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA.

2.5.4. Conclusions on clinical efficacy

Excellent vaccine efficacy (preventing symptomatic COVID-19) was shown in subjects without evidence of prior SARS-Cov2 infection (VE 95.0% (95% CI: 90.3%, 97.6%), which was consistent across relevant subgroups. It is likely that the vaccine also protects against severe COVID-19, though these events were rare in the study, and statistically certain conclusion cannot be drawn. It is presently not known if the vaccine protects against asymptomatic infection, or its impact on viral transmission. The duration of protection is not known.

The CHMP considers the following measures necessary to address the missing efficacy data in the context of a conditional MA:

- The final clinical study report will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA. This will provide long-term data.

Regarding missing data to confirm efficacy in subpopulations that were not studied or whose data are limited please refer to sections 2.7 and 3.3.

2.6. Clinical safety

The candidate vaccine BNT162b2 at 30 µg given twice 21 days apart was assessed a first-in-human (FIH) study in April 2020 in Germany (BNT162-01) and a Phase 1/2/3 study (C4591001) was initiated shortly afterwards in the United States (US). Hence, the safety data base for BNT162b2 constitutes of two Phase 1 studies (BNT162-01 and C4591001) and one Phase 2/3 study still ongoing (C4591001).

The cut-off for safety data included in this assessment is 14 November 2020.

The two Phase 1 trials (BNT162-01 and C4591001) are described in previous sections. Study C4591001 was initially started as a Phase 1/2 study in the USA and was then amended to expand to a global Phase 3 study.

Phase 2/3 of Study C4591001 included subjects that were stratified into two age groups: 18-55 years and >55-85 years. The Phase 3 part however was subsequently amended (6 Sept 2020 protocol amendment) to include subjects from 16 years of age in the younger age group (and then from 12 years of age) and subjects >85 years of age in the older age group.

AEs were collected during the Phase 2/3 study from the signing of the informed consensus document through and including 1 month after Dose 2 (visit no. 3). In addition, in all follow-up visits where blood samples for immunogenicity data are taken, any AEs and SAEs as appropriate occurring up to 48 hours were recorded after each visit. Immunogenicity follow-up is planned to occur during that period with visits 1-month, 6-months, 12-months and 24-months post the first vaccination. AEs are categorized by frequency, maximum severity, seriousness, and relationship to study intervention using SOC and PT according to MedDRA. SAEs are recorded for up to 6 months after Dose 2 (ongoing at the time of this submission). In addition, any potential COVID-19 illness will lead to extra visits followed by convalescent visits. At the cut-off date 14-Nov-20, the longest follow-up time available was 12-13 weeks after Dose 2 (N=780: N=382 BNT162b2 and N=398 placebo).

Overall the study enrolled Phase 2/3 participants (N=43,448) that received at least one dose of BNT162b2 (N=21,720) or placebo (N=21,728), regardless of duration of follow-up.

The assessment is based on the following safety data (cut-off date 14 Nov 2020):

- Phase 1: i) Study C4591001 (N=72 any dose of BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; placebo N=18); ii) Study BNT162-01 (N=60 any dose of BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; placebo N=0).
- Phase 2/3 participants with a follow-up ≥ 2 months after Dose 2 (N=19,037) of either BNT162b2 (N=9531) or placebo (N=9536). This subset constitutes the core safety data set in this assessment.
- All enrolled Phase 2/3 participants (N=43,448) that received at least one dose of BNT162b2 (N=21,720) or placebo (N=21,728), regardless of duration of follow-up. In this population, the total number of subjects 16-17 years were 283 (N=138 BNT162b; N=145 placebo) and 100 participants were 12 to 15 years of age (N=100; 49 in the BNT162b2 group and 51 in the placebo group).
- Phase 2/3 participants (N=37,706) randomised before 9 October 2020 who received BNT162b2 (N=18,860) or placebo (N=18,846). These subjects had a median follow-up time of 2 months after Dose 2 (at least 1 month after dose 2). Among these, 1,148 subjects had a positive SARS-CoV-2 baseline status (vaccinated N=558; placebo N=590).
- Reactogenicity was evaluated based on a subset of subjects in the Phase 2/3 study, i.e. 8,183 (N=4,093 BNT162b2; N=4,090 placebo), who reported on local reactions, systemic events,

and antipyretic/pain medication usage for 7 days after each dose by using an e-diary. Eight subjects aged 16-17 years were included in this subset (BNT162b2 N=5; placebo N=3).

2.6.1. Patient exposure

Distribution and Exposure were presented for the population with median follow up of 2 months and for the whole population. Of the 37,796 subjects in the group with median follow up of 2 months who were randomized in the study before 9 October 2020, 90 participants (0.2%) were excluded from the safety population (89 did not receive study intervention and 1 did not provide informed consent).

| | | BNT162b2 N = 18904 | Placebo N = 18892 |
|--|------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | | N (%) | N (%) |
| Median follow up 2 months (at least one month after dose 2) | Randomized | 18904 (100%) | 18892 (100%) |
| | Vaccinated with Dose 1 | 18858 (99.8%) | 18849 (99.8%) |
| | Vaccinated with Dose 2 | 18553 (98.1) | 18534 (98.1%) |
| HIV positive | | 59 | 61 |
| Follow up ≥ 2 months after dose 2 | | 9531 (50.5%) | 9536 (50.6%) |
| Follow up ≥ 10 to < 12 weeks after dose 2 | | 2853 (15.1%) | 2809 (14.9%) |
| Follow up ≥ 12 to < 14 weeks after dose 2 | | 382 (2.0%) | 398 (2.1%) |

For Dose 1, three participants randomized to the placebo group received BNT162b2, and two participants randomized to the BNT162b2 group received placebo. For Dose 2, four participants randomized to the placebo group received BNT162b2, and five participants randomized to the BNT162b2 group received placebo.

The majority of participants received Dose 2 between 19 to 23 days after Dose 1 in the BNT162b2 (93.1%) and placebo (92.9%) groups.

Overall, 0.3% of participants were HIV-positive and were evenly distributed between treatment groups. Note that HIV-positive participants were included in the safety population and are shown as part of the study demographics and disposition but did not have safety data available to contribute to the safety analyses at the time of the data cut-off.

In total 1145 individuals of the safety population were SARS-CoV-2 seropositive at baseline.

A high exposure rate of 99.8% to the first dose was reached in both vaccine and control arm and a small number of individuals were withdrawn after the first dose, leading to a high rate of exposure to the second dose in both study arms (98.2% and 98.1%). Reasons for withdrawals (1.0% and 1.4%, respectively) were in most cases withdrawals by the participant, or loss to follow-up.

There were no clinically meaningful differences in the safety population by age group, baseline SARS-CoV-2 status, ethnicity, race, or sex.

Table 14 Safety Population, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis

| Baseline SARS-CoV-2 Status | | Vaccine Group (as Administered) | | |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | BNT162b2 (30 µg) n ^a | Placebo n ^a | Total n ^a (%) |
| Positive | Randomized ^b | | | 1148 |
| | Vaccinated | 557 | 588 | 1145 (99.7) |
| | Safety population | 557 | 588 | 1145 (99.7) |
| | HIV-positive | 12 | 8 | 20 (1.7) |
| | Excluded from safety population | | | 3 (0.3) |
| | Reason for exclusion | | | |
| | Subject did not receive study vaccine | | | 3 (0.3) |
| Negative | Randomized ^b | | | 35764 |
| | Vaccinated | 17885 | 17858 | 35743 (99.9) |
| | Safety population | 17884 | 17858 | 35742 (99.9) |
| | HIV-positive | 43 | 50 | 93 (0.3) |
| | Excluded from safety population | | | 22 (0.1) |
| | Reason for exclusion | | | |
| | Subject did not receive study vaccine | | | 21 (0.1) |
| | Did not provide informed consent | | | 1 (0.0) |

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. n = Number of subjects with the specified characteristic, or the total sample.
b. This value is the denominator for the percentage calculations.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (07:27)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
.nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adsl s003 saf pop bs p3

The disposition, exposure and withdrawal profile of the whole study population was comparable to the group that was randomised before 9 October 2020 with median follow up of 2 months.

Among the 37,706 subjects with a median follow-up of 2 months, 50.6% had ≥2 months duration of follow-up after Dose 2 and 91.6% had a duration of follow-up time of ≥1 month after Dose 2. Around 3000 individuals have already a follow of at least 10 weeks after dose 2. Updates, including additional safety data as well as assessment of the differences in safety profile in the longer follow-up compared to the initial safety dataset, if any, shall be provided when more mature data will be available.

Six-months post Dose 2 follow-up data from the first ~6000 subjects are expected by the end of February 2021 and this will allow a relevant discussion on the safety profile versus the initial dataset.

Based on the population with a median follow up of 2 months, demographic characteristics are considered well balanced between vaccine and placebo arm. Most included subjects were white (83%), with a median age of 52 years. A balanced distribution is seen regarding gender (51% male, 49%

female). The younger and older age groups were 57.8% and 42.2% of participants, respectively. Within each age group, most demographic characteristics were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Of note, 35% of individuals were obese in both study arms. Across both treatment groups, 20.7% had any comorbidity.

The number of subjects with any Charlson co-morbidity diagnoses was balanced in both study arms (20%). Most prevalent were the diagnoses diabetes mellitus (7.8%) and COPD (7.8%) followed by subjects showing any type of malignant disease (3.9% in vaccine and 3.5% in placebo group). Other diagnoses were abundant with $\leq 1\%$ in both study arms (population with a median follow up of 2 months). In the population with a follow-up ≥ 2 months, Charlson co-morbidity diagnoses was similar.

The demographic distribution was somewhat different when comparing seropositive and seronegative individuals, observing a median age of 43 years in seropositive and of 52 years in seronegative individuals. Furthermore, the seropositive group covered a higher proportion of obese individuals (42.2% versus 34.7%). Demographic characteristics in the whole population were comparable to those seen in the population with a median follow up time of 2 months.

2.6.2. Reactogenicity

Reactogenicity was evaluated in a subset of the Phase 2/3 study of 8,183 subjects (BNT162b2 n=4093; placebo n=4090) from both age groups (16 to 55 and >55 years of age) that received BNT162b2 or vaccine according to the proposed dosing regimen. Of note, the number of subjects aged 16-17 years included in this subset was limited (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). After each dose, the subjects reported any local reactions, systemic events, including antipyretic/pain medication usage for 7 days, by using an e-diary (cut-off date 14 Nov 20).

Local reactions

The most commonly reported local reaction among the subject that received BNT162b2 was pain at the injection site, which occurred slightly more common among subjects 16-55 years (N=2291 [83.1%] post Dose 1; N=2098 [77.8%] post Dose 2) compared to those >55 years of age (N=1802 [71.1%] post Dose 1; N=1660 [66.1%] post Dose 2). In the placebo group, pain at the injection site after Doses 1 and 2 was reported at a lower frequency (16-55 [14.0% and 11.7%]; >55 [9.3% vs 7.7%]).

There was no difference in frequency of redness and swelling at injection site after the two doses of BNT162b2. Redness occurred in about 5-7% in both age groups (16-55 [4.5% after Dose 1, 5.9% after Dose 2]; >55 [4.7% after Dose 1, 7.2% after Dose 2]). Swelling was reported also in about 5-7% of the subjects in both age groups (16-55 [5.8% after Dose 1, 6.3% after Dose 2]; >55 [6.5% after Dose 1, 7.5% after Dose 2]). In the placebo group, redness and swelling were reported infrequently in both age groups ($\leq 1.2\%$).

Overall, the majority of local reactions were mild or moderate in severity, no Grade 4 reactions were reported. Severe local reactions ($\leq 0.7\%$) were reported infrequently in the BNT162b2 group after either dose and was more commonly reported in the younger group. Across age groups, local reactions for the BNT162b2 group after either dose had a median onset between 1-3 days (Day 1 was the day of vaccination), with a median duration of 1-2 days.

No clinically meaningful differences in local reactions were observed by baseline SARS-CoV-2 status subgroups. However, since the baseline SARS-CoV-2 positive subgroup included very few participants (vaccinated n=154; placebo n=164), these results should be interpreted with caution.

Systemic reactions

Table 15 Subjects Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose, Age Group 16-55 Years – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis– Safety Population

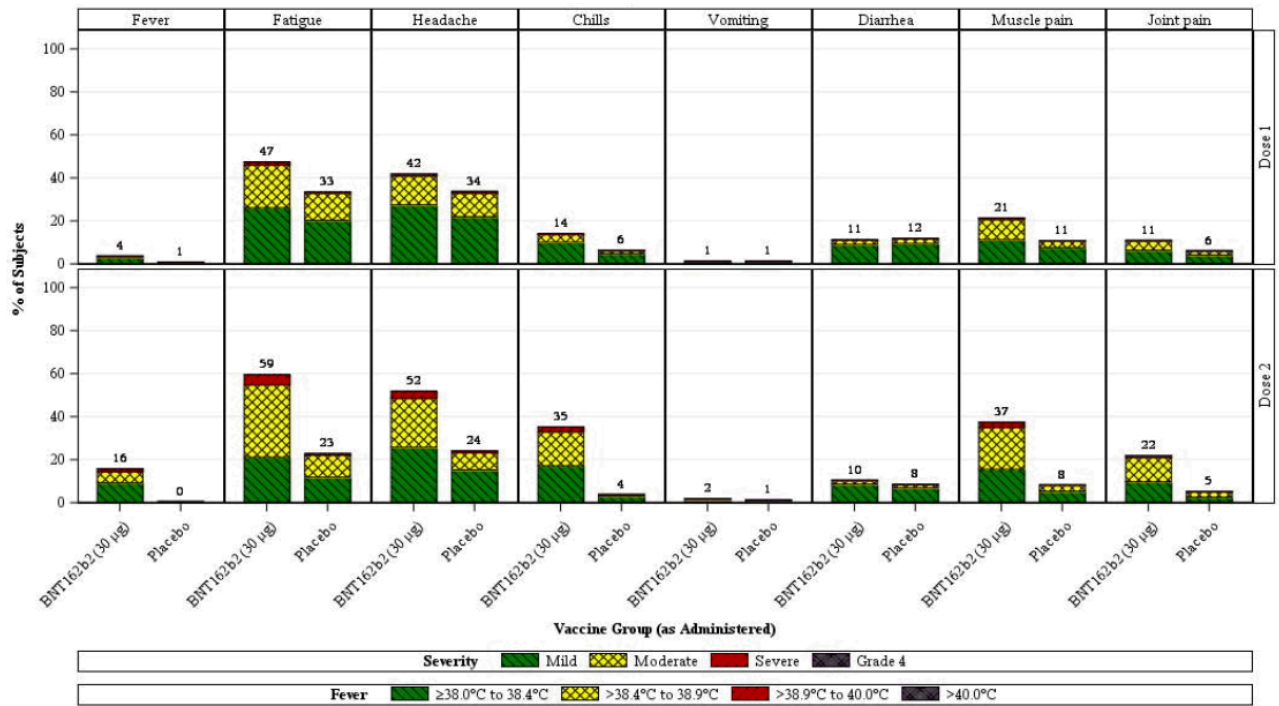
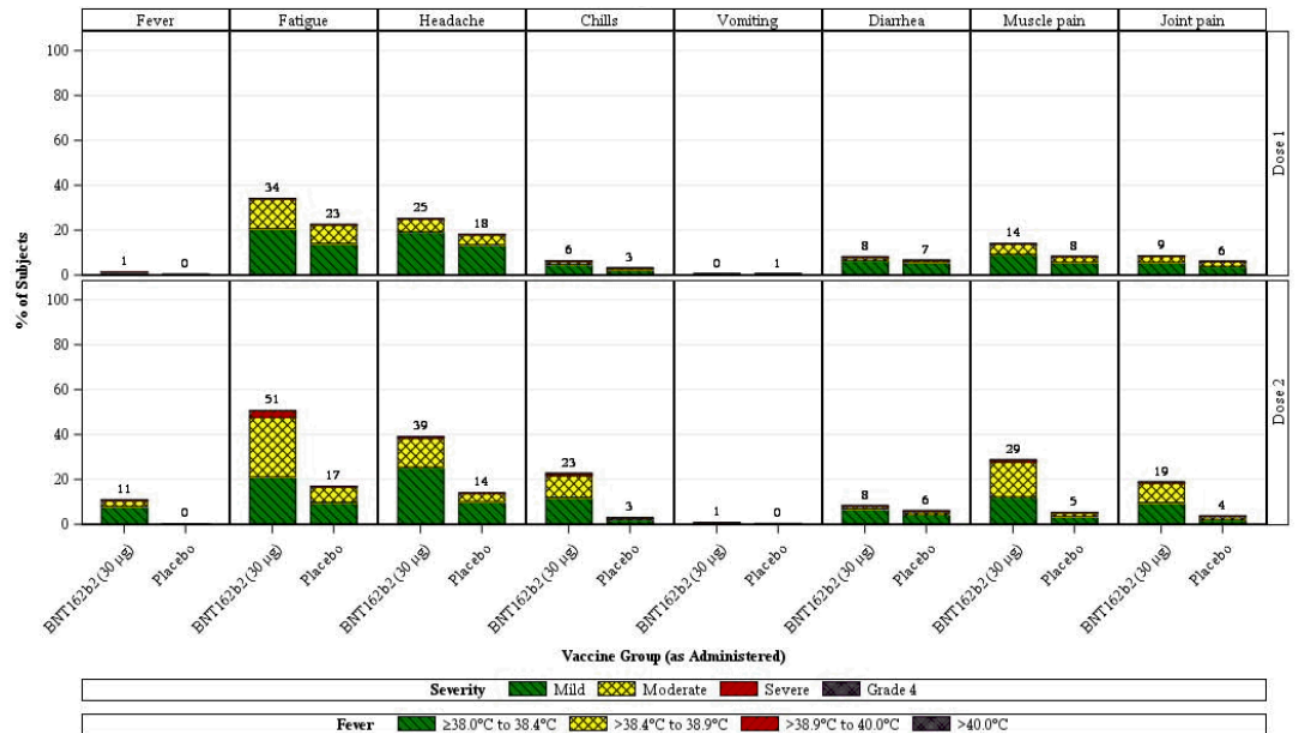


Table 16 Subjects Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose, Age Group >55 Years – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis–Safety Population



Systemic events were generally reported more frequently in the BNT162b2 group than in the placebo group, for both age groups and doses. Across age groups, median onset day for all systemic events after either dose of BNT162b2 was 2-3 days, with a median duration of 1 day.

Systemic events were generally increased in frequency and severity in the younger age group compared with the older age group, with frequencies and severity increasing with number of doses (Dose 1 vs Dose 2). Vomiting and diarrhoea were exceptions, with vomiting reported similarly infrequently in both age groups and diarrhoea reported at similar incidences after each dose. Systemic events in the younger group compared with the older group, with frequencies increasing with number of doses (Dose 1 vs Dose 2), were: fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain and, fever.

Following both Dose 1 and Dose 2, use of antipyretic/pain medication was slightly less frequent in the older age group (19.9% vs 37.7%) than in the younger age group (27.8% vs 45.0%). Of note, medication use increased in both age groups after Dose 2 as compared with after Dose 1. Use of antipyretic/pain medication was less frequent in the placebo group than in the BNT162b2 group and was similar after Dose 1 and Dose 2 in the younger and older placebo groups (ranging from 9.8% to 22.0%).

No clinically meaningful differences in systemic reactions were observed by baseline SARS-CoV-2 status subgroups, however as mentioned data in baseline SARS-CoV-2 positive subjects are limited.

Overall, the reported reactogenicity is in line with what can be expected from any vaccine. The local and systemic reactions were transient and of short duration, the majority were mild to moderate at intensity and the reactions were milder among older subjects (>55 years).

2.6.3. Adverse events

In the subset of participants randomised before 9 October 2020 with Median 2 Months of Follow-Up After Dose 2 (N= 37,586; from Dose 1 to 1 month after dose 2) and the subset of participants with at least 2 Months of Follow-Up After Dose 2 (N=19,067; from dose 1 to data cut off 14 November 2020), the numbers of overall participants who reported at least 1 AE and at least 1 related AE were higher in the BNT162b2 group as compared with the placebo group. This trend continued to be seen through the data cut-off date for all enrolled participants (N=43,252; from dose 1 to data cut-off 14 November 2020). Overall, AEs reported from Dose 1 to 7 days after Dose 1 and from Dose 2 to 7 days after Dose 2 were largely attributable to reactogenicity events (see above). This observation provides a reasonable explanation for the greater rates of AEs observed overall in the BNT162b2 group (26.7%) compared with the placebo group (12.2%).

Among all 43,448 enrolled participants included in the safety database up to the data cut-off date, few participants in the BNT162b2 group (0.2%) and in the placebo group (0.1%) were withdrawn because of AEs.

Table 17 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to date cutoff date (14 Nov 2020) – Subjects with 2 months follow-up time after dose 2 for Phase 2/3 Analysis – Safety Population

| Vaccine Group (as Administered) | | | |
|---|--|---|--|
| Adverse Event | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =9531) n ^b (%) | Placebo (N ^a =9536) n ^b (%) | Total (N ^a =19067) n ^b (%) |
| Any event | 2044 (21.4) | 1197 (12.6) | 3241 (17.0) |
| Related ^c | 1297 (13.6) | 343 (3.6) | 1640 (8.6) |
| Severe | 105 (1.1) | 69 (0.7) | 174 (0.9) |
| Life-threatening | 10 (0.1) | 11 (0.1) | 21 (0.1) |
| Any serious adverse event | 57 (0.6) | 53 (0.6) | 110 (0.6) |
| Related ^c | 2 (0.0) | 0 | 2 (0.0) |
| Severe | 32 (0.3) | 33 (0.3) | 65 (0.3) |
| Life-threatening | 10 (0.1) | 11 (0.1) | 21 (0.1) |
| Any adverse event leading to withdrawal | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Related ^c | 0 | 0 | 0 |
| Severe | 0 | 0 | 0 |
| Life-threatening | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |
| Death | 1 (0.0) | 0 | 1 (0.0) |

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:28)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001 IA_P3_2MPD2/adae_s091_all_2mpd2_p23_saf

Overall, in participants with 2 months follow up after dose 2, 21.4% / 12.6% (vaccine/placebo) and 13.6%/3.6% experienced at least 1 AE and 1 related AE, respectively. It is noted that the frequency of AEs and related AEs is lower compared to individuals with a median follow up of 2 months (27%/12.5% and 20.8%/5.1%).

The frequency of individuals experiencing AEs were slightly higher in the younger compared to older individuals (29.3% and 23.8% vaccine arm; 13.2% and 11.7% placebo arm). SAEs and deaths were however balanced in both study arms in both age groups.

The frequency of immediate AEs after dose 1 was low in participants with median 2 months of follow-up after Dose 2 (0.4%) and the whole population ($\leq 0.5\%$), belonging mostly to the SOC general disorders and administration site conditions, primarily injection site reactions. No participant reported an immediate allergic reaction to vaccine.

Severe AEs, SAEs, AEs leading to discontinuation, and deaths were reported by $\leq 1.1\%$, 0.6% , 0.0% , and 0.0% , i.e. low and equally distributed in both study arms. No differences vs. the whole population were seen according to age groups.

The rate of AEs and related AEs was slightly higher in the SARS-CoV-2 negative group compared to SARS-CoV-2-positive individuals. Stratification according to serostatus in the safety group median follow up 2 months reveals overall very low numbers of severe AEs, SAEs and deaths.

Table 18 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to 1 Month after Dose 2, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subject for Phase 2/3 Analysis – Safety Population Baseline SARS-CoV-2 Status: Positive

| Adverse Event | Vaccine Group (as Administered) | |
|---|---|--|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =545) n ^b (%) | Placebo (N ^a =580) n ^b (%) |
| Any event | 120 (22.0) | 57 (9.8) |
| Related ^c | 90 (16.5) | 26 (4.5) |
| Severe | 8 (1.5) | 2 (0.3) |
| Life-threatening | 2 (0.4) | 0 |
| Any serious adverse event | 4 (0.7) | 1 (0.2) |
| Related ^c | 0 | 0 |
| Severe | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| Life-threatening | 2 (0.4) | 0 |
| Any adverse event leading to withdrawal | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| Related ^c | 0 | 0 |
| Severe | 0 | 0 |
| Life-threatening | 1 (0.2) | 0 |
| Death | 1 (0.2) | 0 |

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.

Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)

(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:

./nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 pd2 bs p3 saf

Table 19 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population Baseline SARS-CoV-2 Status: Negative

| Adverse Event | Vaccine Group (as Administered) | |
|---|---|--|
| | BNT162b2 (30 µg) (N ^a =17841) n ^b (%) | Placebo (N ^a =17808) n ^b (%) |
| Any event | 4837 (27.1) | 2253 (12.7) |
| Related ^c | 3742 (21.0) | 911 (5.1) |
| Severe | 205 (1.1) | 105 (0.6) |
| Life-threatening | 16 (0.1) | 20 (0.1) |
| Any serious adverse event | 97 (0.5) | 80 (0.4) |
| Related ^c | 3 (0.0) | 0 |
| Severe | 54 (0.3) | 47 (0.3) |
| Life-threatening | 16 (0.1) | 19 (0.1) |
| Any adverse event leading to withdrawal | 31 (0.2) | 24 (0.1) |
| Related ^c | 13 (0.1) | 7 (0.0) |
| Severe | 13 (0.1) | 7 (0.0) |
| Life-threatening | 1 (0.0) | 4 (0.0) |
| Death | 0 | 2 (0.0) |

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.

Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)

(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
/nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

There were 19,067 participants with at least 2 months follow-up time after Dose 2, and similar to the 37,586 participants randomised before 9 October 2020 with a median of 2 months of safety follow up after Dose 2, most AEs reported after Dose 1 up to the safety data cut-off date were reactogenicity, in SOC of:

- general disorders and administration site conditions (11.9% BNT162b2 vs 2.9% placebo)
- musculoskeletal and connective tissue disorders (5.5% BNT162b2 vs 2.1% placebo)
- nervous system disorders (4.2% BNT162b2 vs 2.1% placebo)
- infections and infestations (1.9% BNT162b2 vs 1.6% placebo)
- gastrointestinal disorders (2.6% BNT162b2 vs 1.8% placebo).

In the younger versus older BNT162b2 age groups, AE SOC were:

- general disorders and administration site conditions (13.1% vs 10.4%)
- musculoskeletal and connective tissue disorders (6.0% vs 4.9%)

- nervous system disorders (4.8% vs 3.5%)
- infections and infestations (1.9% vs 1.9%)
- gastrointestinal disorders (2.7% vs 2.5%)

Most often occurring events by PT comprised vaccine typical reactions such as injection site pain, fever, fatigue as well as myalgia and arthralgia. Lymphadenopathy and nausea occurred respectively in 0.4% and 0.6% more cases in the vaccine compared to placebo arm.

Related AEs belonged overall to the same SOC as described above, i.e. general disorders and administration site conditions (3426 cases, 20.8%), musculoskeletal reactions (1148 cases, 6.1%), and nervous system disorders (979 cases, 5.2%) and occurred overall more often in the vaccine than in the placebo arm (median follow up 2 months). Severe AEs occurred more often in the vaccine arm (1.2% vs. 0.6%) in the subset with a median follow up time of 2 months, reflecting a similar SOC pattern.

The following specific observations are made based on PTs:

Numerical disbalances are observed for several hypersensitivity terms ((drug)hypersensitivity/immunisation events; 5/3 cases \geq 2 months group, 13/6 cases whole population, 6/1 cases deemed related in the whole population, 4 cases deemed severe (whole population), in the SOC immune system disorders).

Subjects were excluded from the Phase 2/3 study if they had a history of severe adverse reaction associated with a vaccine or to any component of the BNT162b2 vaccine. The protocol did not exclude individuals with non-severe allergic reactions to other vaccines or individuals with an allergic reaction, of any severity, to medication, food or environmental allergies.

In the Phase 2/3 study, 11,673 subjects had a medical history of allergic condition (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), and, among those, two cases of allergic AEs (1 in each treatment group) occurred, which were deemed related to study treatment by the investigator. The participant who received BNT162b2 had a history of allergy to tree pollen. This participant reported Drug hypersensitivity and Urticaria on the day of Dose 1. Both AEs were of moderate severity and lasted one day. The participant did not receive Dose 2 of the vaccine. The participant who received placebo had an allergy to shellfish and iodine. This participant reported Allergy to vaccine and Pharyngeal swelling 1 day after Dose 1. Both events were of moderate severity and lasted 13 days and 10 days, respectively. This participant did not receive Dose 2 of study intervention.

In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine.

Four cases of facial paralysis were observed in the vaccine arm (facial paralysis [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] facial paresis [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in total 4/1 whole population). Time to onset after injection with BNT162b2 was 3, 9 and 48 days after Dose 2 and 37 days after Dose 1, which suggest a possible association with the vaccination. The two subjects with a time to onset of 3 and 9 nine days had no previous history of Bell's palsy, both subjects improved with prednisolone and the events were also deemed related to study intervention by the study physician.

Numerical imbalances in AEs for appendicitis and biliary events are observed (8/4 and 14/5 cases (whole population)). However, none of the cases considered related to study drug treatment.

Cases of (osteo/peri) arthritis (15/15, vaccine/placebo) and psoriasis (1/1, vaccine/placebo) have been observed in the vaccine arm, which were however balanced in frequency between vaccine and placebo arm.

An imbalance in PT connected to sleep disturbances was noted in the whole population, which was driven by 25 more cases of insomnia-related events (insomnia/sleep disorder/abnormal dreams in the BNT162b2 group versus the placebo arm).

A slight imbalance of hyperhidrosis/night sweats was noted in the whole population (n=26/15 BNT162b2 group versus 8/3 in the placebo arm). Hyperhidrosis as a medical term indicates a condition that differs from the sweating associated with episodes of fever. The numerical relation here is not supported by biological plausibility.

Injection site pruritus was reported in 31 subjects in the BNT162b2 group compared to 6 subjects in the placebo arm (whole population).

Pain in the extremity was reported in 183 subjects in the BNT162b2 group and in 34 subjects in the placebo group (whole population).

Stratification according to age did not reveal meaningful differences in the types of AEs.

A stratification according to serostatus was performed in individuals with a follow up of at least one month (median FUP 2 months) and ≥ 2 months. Most abundant SOC are similar to the SOC identified in the general population with ≥ 2 months follow-up. No additional safety concerns are detected when stratifying according to serostatus.

2.6.4. Serious adverse event/deaths/other significant events

SAEs

This section presents the SAEs reported up to the data cut-off (14-nov-20).

Among the 19,067 subjects (BNT162b2 n=9531; placebo n= 9536) with ≥ 2 months of follow-up post Dose 2, small percentages of subjects in the 30 μ g BNT162b2 group (56 [0.6%]) and the placebo group (53 [0.6%]) reported any SAEs. Subjects in both the BNT162b2 group and placebo group, respectively, reported SAEs at similar rates for the observed SOC. A similar frequency was observed for the entire study population and no clinically meaningful differences in SAEs were observed by age, baseline SARS-CoV-2 status, ethnicity, race or sex subgroups.

Among all included subjects (BNT162b2 n=21720; placebo n=21728) three SAEs were reported in the SOC immune system disorders. One SAE of anaphylactic reaction (related to bee sting) and one drug hypersensitivity (related to treatment with doxycycline) was reported in the BNT162b2 group. In addition, one SAE of anaphylactic shock (related to an ant bite) was reported in the placebo group.

In the subset of individuals aged 16-17 years old, one SAE (facial bone fracture) was reported.

After the cut-off date and up to 5-Dec-20, additional 22 SAEs have been reported (blinded data).

SAEs related to study intervention

Up to the cut-off date, four of the SAEs in the BNT162b2 group and none in the placebo group were assessed by the investigator as related to study intervention. One event of lymphadenopathy and one event of shoulder injury due to incorrect administration were considered related to BNT162b2.

It is not agreed that the event of ventricular arrhythmia and the event of pain in the lower back/extremities/and radicular paraesthesia have been convincingly demonstrated to be related to study intervention, since the subjects had underlying conditions that could have caused the two SAEs, there is little biological plausibility, and the overall numbers of reported events do not allow for a causal inference.

Death

Six events of death (2 in the BNT162b2 group and 4 in the placebo group) were reported in the Phase 2/3 study up to the cut-off date of 14-Nov-20. None of the deaths were considered related to study intervention, which is agreed since other pre-existing diseases were more likely to have caused death than the vaccine. After the cut-off date and up to 5-Dec-20, one additional event of death due to aortic rupture were reported (data blinded).

2.6.5. Laboratory findings

Laboratory results are available for the two Phase 1 studies, but not for the Phase 2/3 trials. This is considered acceptable. Except for minor transient decrease in lymphocyte count observed for some of the subjects, no abnormal lab results were reported from the Phase 1 studies.

2.6.6. Safety in special populations

No clinically meaningful differences in AEs were observed by age, country (mostly Argentina, Brazil, USA), ethnicity (Hispanic/Latino, Non-Hispanic/Non-Latino), gender and race (White, Black or African American, all other races) subgroups.

Pregnancy

At the time of the data cut-off in the Phase 2/3 study (14 Nov 2020), a total of 23 participants had reported pregnancies in the safety database, including 9 participants who withdrew from the vaccination period of the study due to pregnancy. These participants are being followed for pregnancy outcomes. Thus, data on pregnancy are very limited at this stage.

Elderly

The Phase 2/3 study included >40% of subjects >55 years of age. In general, reactogenicity and AE rate were slightly lower in older compared to younger individuals (stratified according to median age 55 years). No differences in AE frequency were detected among subjects >70 years of age compared to the older age group >55 year. Thus, no specific safety concern is anticipated for the elderly.

Immunocompromised individuals

Per protocol, participants with chronic stable HIV infection were defined as HIV disease with a documented viral load <50 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm³ within 6 months before enrolment, and on stable antiretroviral therapy for at least 6 months. Stratification by CD4 count, efficacy and immunogenicity data are not available at this time but will be provided post-authorisation.

Safety data are available for 196 participants with stable HIV infection. The most frequent AEs in the BNT162b2 group were reported in the General Disorders and Administrative Site Conditions SOC including injection site pain, pyrexia, chills, fatigue, injection site erythema, and injection site swelling.

Assessment of paediatric data on clinical safety

Paediatric individuals age 16 to 17 years of age are included in the Phase 2/3 study that constitutes the safety database in this assessment. The population of subjects aged 16-17 years are limited (n=283). No additional or new AEs were observed compared to adults).

There were no participants in the 16 to 17 years of age group with ≥ 2 months of safety follow-up at the time of the data cut-off (14 November 2020). The longest duration of follow-up in this age group, at the time of the data cut-off, was 39 days after Dose 2. The adverse event profile for this adolescent age group did not show meaningful differences vs. the young adult group (18 to 55 years of age) in the study.

The reactogenicity subset of ~8000 participants (n=4093 BNT162b2; n=4090 placebo) contributing e-diary data included a total of 8 participants in the 16 to 17 years of age group (including participants in both the BNT162b2 group and the placebo group).

Available safety data for participants 12 to 15 years of age (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, as recruited in the Phase 2/3 study under protocol amendment 7) include reactogenicity data (local reactions and systemic events) collected via e-diary up to the safety cut-off date of 14 November 2020. The reported adverse events were primarily reactogenicity events with no serious adverse events. The local reactogenicity profile seems comparable with the young adult population, with however a higher systemic reactogenicity as compared to young adults.

In the reactogenicity subset including individuals aged 12-15 years and the 8 individuals aged 16-17 years, the most frequently reported systemic reaction in both treatment groups were fatigue (59.2% in the BNT162b2 group and 25.5% in the placebo group), followed by headache (57.1% BNT162b2, 43.1% placebo). Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ was reported for 26.5% more participants who received BNT162b2 over placebo; two (4.1%) of these participants reported severe fever ($>38.9^{\circ}\text{C}$ to 40.0°C).

2.6.7. Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Interaction studies with other vaccines have not been performed, which is acceptable given the need to use the vaccine in an emergency situation. The Applicant will conduct a study post-authorisation as indicated in the RMP (see section 2.7).

2.6.8. Discontinuation due to adverse events

Among all 43,448 enrolled participants included in the safety database up to the data cut-off date, few participants in the BNT162b2 group (0.2%) and in the placebo group (0.1%) were withdrawn from the study because of AEs. The results were similar to the AEs leading to withdrawal in the group randomised before 9 October 2020 with median follow up of 2 months. Among 19,067 participants with at least 2 months of follow-up time post Dose 2, 1 participant in the BNT162b2 group and no participants in the placebo group had an AE leading to withdrawal from the study.

No participants in the 16 to 17 years of age group experienced an AE leading to withdrawal. Among all 43,448 participants, no clinically meaningful differences in AEs leading to withdrawal were observed by age or other subgroups.

2.6.9. Post marketing experience

Post-marketing data are not yet available as the vaccine has not been approved in any country at the time of the data cut-off (14-Nov-20). After the cut-off date, it is noted that several countries have recently authorised the vaccine for emergency use (e.g. UK, Canada, US). Two cases of anaphylactoid reaction out of 138,000 persons vaccinated have been reported in individuals carrying Epipen after initiation of vaccination in one country, which resolved with standard therapy. One case of anaphylaxis was reported in another country (unknown denominator) in a subject without known history of

allergies, which required ICU and was then resolved. Post-marketing safety data are expected with the next monthly summary safety report.

2.6.10. Discussion on clinical safety

The safety database for BNT162b2 constitutes of two Phase 1 studies (BNT162-01³ and C4591001⁴) and one Phase 2/3 study (C4591001) which is still ongoing. The cut-off date for safety data included in this assessment is 14 November 2020.

Up to the cut-off date ~44,000 subjects had been recruited and received at least one dose of either BNT162b2 (n=21,720) or placebo (n=21,728). The core safety database of this assessment constitutes of ~19,000 participants who have been followed ≥ 2 months after the 2nd dose of BNT162b2 (n=9531) or placebo (n=9536). The Applicant has also presented data from a subset of ~38,000 subjects randomised before 9 October 2020 with a median follow-up period of 2 months after Dose 2 of BNT162b2 (n=18,860) or placebo (n=18,846).

Demographic characteristics are considered well balanced between vaccine and placebo arm (median follow up 2 months). Subjects were mostly white (83%) and had a median age of 52 years. The younger and older age groups included 57.8% and 42.2% of participants, respectively. Within each age group, most demographic characteristics were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Gender was balanced (51% male). Of note, 35% of individuals were obese in study arms. The demographic distribution was different between seropositive and seronegative individuals, with a median age of 43 years in seropositive and of 52 years in seronegative subjects. Furthermore, the seropositive group covered a higher rate of obese individuals (42.2% versus 34.7%). Demographic characteristics in all participants were roughly comparable to those with median follow up of 2 months.

Charlson co-morbidity diagnoses were balanced in both study arms (20%). Most prevalent co-morbidities were diabetes (7.8%), COPD (7.8%) and malignant disease (3.9% in the vaccine arm and 3.5% in the placebo arm). Other diagnoses accounted for $\leq 1\%$ of subjects in both study arms (median follow up of 2 months).

In the Phase 2/3 study reactogenicity was evaluated in a subset of 8,183 subjects who received BNT162b2 (n=4093) or placebo (n=4090) according to the proposed dosing regimen. The number of subjects aged 16-17 years included in the reactogenicity subset was small (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). After each dose, all subjects were asked to report any local reactions, systemic events, and antipyretic/pain medication usage for 7 days, by using an e-diary.

Pain at the injection site was the most common local reaction reported in the vaccine group, slightly more frequently reported among subjects 16-55 years (~80%) compared to >55 years (~70%). In the placebo group 8-14% reported pain at injection site. In the vaccine group redness and swelling were overall reported at a frequency of 5-7% in both age groups (vs. placebo 0-1%). Use of antipyretic/pain medication was more common after Dose 2 than after Dose 1 in both age groups, and overall slightly lower among subjects >55 years regardless of the dose (younger group: 28% after dose 1 vs 45% after dose 2; older group: 20% vs 38%). The use of antipyretic/pain medication was less common in the placebo group (younger group: 34% after dose 1 vs 23% after dose 2; older group: 23% vs 18%).

Among the systemic reactions, headache and fatigue were the most common events, and the frequency was higher after Dose 2 compared to Dose 1 (16-55 YOA [47% vs 59%]; >55 YOA [34% vs 51%]). Fever also occurred more frequently after Dose 2 (16-55 YOA [4% vs 16%]; >55 YOA [1% vs

³ Phase I: End of study 28 days after Dose 2.

⁴ Phase I: participants enrolled in Phase1 in groups that do not proceed to Phase 2/3 (i.e. other doses than 30 µg) may be followed for fewer than 24 months (but no less than 6 months after the last vaccination).

11%)). None of the subjects >55 YOA in the placebo group reported events of fever and 1% of the subjects aged 16-55 years reported fever after the first dose.

Overall, the local and systemic reactions were transient and of short duration (resolved within few days after vaccination), the majority were of mild to moderate intensity, and milder and of slightly lower frequency among older subjects (>55 years of age).

In the group of 19,067 participants with 2 months follow up after dose 2, 21.4% and 12.6% (vaccine vs placebo) of the subjects reported at least one AE. 13.6%/3.6% reported at least 1 related AE. Rates were lower compared to the whole enrolled trial population (26.7% (vaccine) and 12.2% (placebo)).

AEs in subjects with a follow up of at least 2 months belonged most often to the SOC's "General disorders and administration site conditions" (11.9% vs 2.9%), "musculoskeletal reactions" (5.5% vs 2.1%), and "nervous system disorders" (4.2% vs 2.1%), occurring more often in the vaccine than in the placebo arm. PTs comprised most often vaccine typical reactions, i.e. injection site pain, redness and swelling, fever, chills, fatigue, headache as well as myalgia and arthralgia and malaise. Nausea also occurred more often in the vaccine arm (79 cases, i.e. 0.8%, in vaccine vs. 21 cases, i.e. 0.2%, in placebo). Lymphadenopathy was seen in 0.4% subjects in the vaccine arm (38 cases) vs. 0% in the placebo arm (3 cases).

Severe AEs were reported by a small number of subjects ($\leq 1.1\%$) and equally distributed between the study arms. No differences were seen between age groups. Frequencies are comparable in the whole enrolled trial population and when stratifying according to serostatus.

Numerical imbalances are observed for several hypersensitivity/immunisation reaction preferred terms (5/3 cases in the ≥ 2 months follow up subset, 13/6 cases in the whole enrolled trial population subset, 4 cases deemed severe (whole enrolled trial population), in the SOC immune system disorders).

Lymphadenopathy, nausea, and hypersensitivity are reported more often with the vaccine arm. For these items there is a reasonable possibility of a causal relation to vaccination and they are as such included in the SmPC section 4.8.

Subjects were excluded from the Phase 2/3 study if they had a history of severe adverse reaction associated with a vaccine or to any component of the BNT162b2 vaccine. The protocol did not exclude individuals with non-severe allergic reactions to other vaccines or individuals with an allergic reaction, of any severity, to medication, food or environmental allergies.

In the Phase 2/3 study 11,673 subjects had a medical history of allergic condition (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), and among those two cases of allergic AEs (1 in each treatment group) occurred, which were deemed related to study treatment by the investigator. In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine. There are incoming reports of anaphylactoid reactions from ongoing vaccination campaigns. A warning is included in the SmPC addressing the need of adequate emergency material in place at the vaccination site, which is common practice with any vaccine. Close observation for at least 15 minutes is recommended following vaccination. A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced anaphylaxis to the first dose.

Four cases of peripheral facial paralysis were observed in vaccine arm (facial paralysis [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] facial paresis [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in total 4/1 whole enrolled trial population, however the case of paresis was not considered for this calculation). Time to onset after injection with BNT162b2 was 3, 9 and 48 days after Dose 2 and 37 days after Dose 1, which suggest a possible association with the vaccination. The two subjects with a time to onset of 3 and 9 nine days

had no previous history of Bell's palsy, both subjects improved with prednisolone and the events were also deemed related to study intervention by the study physician. Taken together, this was considered to indicate there is a reasonable possibility of a causal relation to the vaccine, and to justify inclusion of peripheral facial paralysis (Bell's palsy) in the SmPC 4.8 with a frequency as 'rare'.

An imbalance in PT connected to sleep disturbances was noted in the whole enrolled trial population, which was driven by 25 more cases of insomnia-related events (insomnia/sleep disorder/abnormal dreams in the BNT162b2 group versus in the placebo arm). The occurrence of insomnia may plausibly be due to e.g. local/systemic reactogenicity that may occur after vaccination. The CHMP agreed to include insomnia in section 4.8. of the SmPC.

A slight imbalance of hyperhidrosis/night sweats was noted in the whole enrolled trial population (n=26/15 BNT162b2 group versus 8/3 in the placebo arm). Hyperhidrosis as a medical term indicates a condition that differs from the sweating associated with episodes of fever. The numerical relation here is not supported by biological plausibility.

Injection site pruritus was reported in 31 subjects in the BNT162b2 group compared to 6 subjects in the placebo arm (whole enrolled trial population). These events may be plausibly associated to the injection of BNT162b2 and should therefore be included in the SmPC section 4.8.

Pain in the extremity was reported in 183 subjects in the BNT162b2 group and in 34 subjects in the placebo group (whole enrolled trial population). In addition to pain at injection site, which was commonly reported, pain in the extremity is also considered plausibly related to the vaccination and should therefore be included in the SmPC section 4.8.

Numerical imbalances in AEs for appendicitis and biliary events are observed (8/4 and 14/5 cases (whole enrolled trial population)), however these are considered not related to study treatment.

Cases of (osteo/peri) arthritis (15/15, vaccine/placebo) and psoriasis (1/1, vaccine/placebo) have been observed in the vaccine arm. These were numerically balanced in frequency between vaccine and placebo arm. Autoimmune events will be monitored post-authorisation as described in the RMP.

SAEs occurred at a low frequency in both BNT162b2 and the placebo group (0.6%, 56 cases in vaccine vs. 53 cases in placebo) in subjects with ≥ 2 months of follow-up post Dose 2, and a similar frequency was observed in the total study population. One SAE of lymphadenopathy and one SAE of shoulder injury were considered related to study intervention. No cases of related SAEs were reported in the adolescent group (only one case of facial bone fracture). Six events of death (2 in the BNT162b2 group and 4 in the placebo group) have been reported in the entire study population, all deemed unrelated to the vaccine.

The rate of subjects discontinuing participation in the study due to AEs was low in both study arms (0.2%/0.1%).

The subgroup of seropositive subjects is limited in size (n=545 BNT162b2; n=580 Placebo). A stratification according to serostatus for AE investigation was specifically performed in individuals with a follow up of at least one month (median Follow up 2 months) and ≥ 2 months. Most reported SOC's are similar to those identified in the ≥ 2 months population. AE rate in seropositive individuals was lower (22%) compared to seronegative individuals (27%) and no specific safety concern is detected in this subpopulation.

23 participants reported pregnancies in the safety database, nine of them were withdrawn from the study due to the pregnancy status. These participants will be followed up for pregnancy outcomes.

The Applicant has not provided a specific analysis of elderly individuals > 70 years included in the development program. In general, reactogenicity and AE rate were slightly lower in older compared to

younger individuals (stratified according to median age 55 years). Thus, no specific safety concern is anticipated for the elderly.

Data on immunocompromised individuals are limited, which was raised as missing information in the RMP and will be further followed up. 196 participants with stable HIV infection were included in the trial and reported AEs that were mostly reactogenicity-related with no SAEs. No specific safety concern is detected in this subpopulation.

From the safety database all the adverse reactions reported in clinical trials and post-marketing have been included in the Summary of Product Characteristics as applicable.

Assessment of paediatric data on clinical safety

The longest duration of follow-up in the 16-17 years of age group, at the time of the data cut-off, was 39 days after Dose 2. The adverse event profile for this adolescent age group did not show meaningful differences vs. the young adult group (18 to 55 years of age) in the study, albeit is numerically lower (11.6%/4.8%, vaccine/placebo).

The reactogenicity subset included a total of 8 participants in the 16 to 17 years of age group (including participants in both the BNT162b2 group and the placebo group).

Available safety data for participants 12 to 15 years of age (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, as recruited in the Phase 2/3 study under protocol amendment 7) show reactogenicity events (local reactions and systemic events) with no serious adverse events. The local reactogenicity profile seems comparable with the young adult population, with however a higher systemic reactogenicity as compared to young adults.

Overall, the safety of BNT162b2 in individuals 16-17 years of age is extrapolated from young adults in general.

Additional safety data needed in the context of a conditional MA

The final clinical study report for study C4591001 will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA.

2.6.11. Conclusions on the clinical safety

The safety evaluation is based on one ongoing Phase 2/3 study that at the time of data cut-off (14-Nov-20) included 43,448 subjects who received either two doses of BNT162b2 30µg (n=21 720) or placebo (n=21 728). Overall, the reported reactogenicity profile are in line with any authorised vaccine. In addition, the frequency of reported AEs and SAEs were low. The emerging safety profile is presently considered favourable. Long term safety data, interaction with other vaccines, data on use in pregnancy and other subgroups (e.g. frail subjects, or subjects with pre-existing autoimmune diseases) are missing at this stage.

The lack of long-term follow up renders the data provided non-comprehensive. Therefore, the delivery of the final C4591001 study report, including a 2-year follow up of the studied population, is classified as a specific obligation in the context of a conditional marketing authorisation.

The plan for the generation of further safety data post authorisation is described in the section below.

2.7. Risk Management Plan

Safety Specification

Summary of safety concerns

The applicant has submitted an RMP including the following summary of safety concerns:

| | |
|----------------------------|--|
| Important identified risks | Anaphylaxis |
| Important potential risks | Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) |
| Missing information | Use during pregnancy and while breast feeding Use in immunocompromised patients Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders Interaction with other vaccines Long term safety data |

Risks considered important for inclusion of the summary of safety concerns

The review of available safety data, including post-marketing data emerging from use in the UK and US, the experience with biological products and other vaccines leads to the conclusion that anaphylaxis is an important identified risk for Comirnaty. This safety concern will be followed up via routine pharmacovigilance activities and in the planned and ongoing safety studies and reported in the monthly summary safety reports and PSURs.

Any important potential risks that may be specific to vaccination for COVID-19 (e.g. vaccine associated enhanced respiratory disease) should be taken into account. The Applicant has included VAED/VAERD as an important potential risk and will further investigate it in the ongoing pivotal study and a post-authorisation safety study.

Missing information

Since pregnant and breast-feeding women were excluded from the study, no information is available for those populations. It is agreed to include use during pregnancy and while breastfeeding as missing information in the RMP.

At the data cut-off of 14 Nov-20, 10-14 weeks safety data are available. Thus, long-term safety is included as missing information and will be characterised as part of the continuation of the pivotal clinical trial and the PASS.

Interaction with other vaccines, has not been evaluated in clinical trials and may be of interest to prescribers. As elderly individuals will be one target group for vaccination, and they often may need vaccination with other vaccines such as influenza and pneumococcus vaccines, further data is

requested. The Applicant commits to conduct a study of the co-administration of Comirnaty with inactivated quadrivalent influenza vaccine.

Data from use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders), is limited, and it is desirable to gather further data in these groups. Therefore, use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) has been included as missing information in the RMP. Furthermore, information is limited on the use in patients with autoimmune or inflammatory disorders, as well as in immunocompromised patients. Thus, these groups are also included as missing information. Such missing information will be collected in the post-authorisation safety studies.

Risks not considered important for inclusion in the summary of safety concerns

The reactogenicity is in line with what can be expected from a vaccine, and it is considered acceptable to not include those events in the list of safety specifications.

Pharmacovigilance Plan

Routine pharmacovigilance activities

Routine pharmacovigilance activities beyond the receipt and review and submission of ADRs include:

- A **web-based AE reporting portal** will be available for vaccine providers (e.g. pharmacists, nurses, physicians and others who administer vaccines) and recipients, to assist with anticipated high volume of reports (based on expectations of a large target population for vaccination). The portal will capture key adverse event data in the initial interaction and will provide automated intake into the Pfizer safety database via E2B for safety review.
- **Signal detection activities** for the lifecycle of vaccines consist of individual AE assessment at case receipt, regular aggregate review of cases for trends and statistically disproportionately reported product-adverse event pairs. Aggregated and statistical reviews of data are conducted utilizing Pfizer's software interactive tools. Safety signal evaluation requires the collection, analysis and assessment of information to evaluate potential causal associations between an event and the product and includes subsequent qualitative or quantitative characterization of the relevant safety risk to determine appropriate continued pharmacovigilance and risk mitigation actions. Signal detection activities for the COVID-19 mRNA vaccine, will occur on a weekly basis. In addition, observed versus expected analyses will be conducted as appropriate as part of routine signal management activity.
- Routine signal detection activities for the COVID-19 mRNA Vaccine will include routine and specific review of AEs consistent with the AESI list provided in the RMP.
- In addition, published **literature** will be reviewed weekly for individual case reports and broader signal detection purposes.
- Regulatory authority **safety alerts monitoring**, to detect and further investigate potential signals being raised on other areas outside of EU.
- A specific adverse reaction **follow-up questionnaire** intended to capture clinical details about the nature and severity of COVID-19 illness particularly in relation to potential cases of vaccine lack of effect or VAED.

- In addition to routine 6-monthly PSUR production, monthly summary safety reports will be compiled and submitted to EMA, to support timely and continuous benefit risk evaluations during the pandemic. Minimum data to be submitted include:
 - Interval and cumulative number of reports, stratified by report type (medically confirmed/not) and by seriousness (including fatal separately);
 - Interval and cumulative number of reports, overall and by age groups and in special populations (e.g. pregnant women);
 - Interval and cumulative number of reports per HLT and SOC;
 - Summary of the designated medical events;
 - Reports per EU country;
 - Exposure data (including age-stratified);
 - Changes to reference safety information in the interval, and current CCDS;
 - Ongoing and closed signals in the interval;
 - AESI reports – numbers and relevant cases;
 - Fatal reports – numbers and relevant cases;
 - Risk/benefit considerations.
- The submission of monthly reports complements the submission of PSURs (requested initially every six months). The need and frequency of submission of the summary safety reports will be re-evaluated based on the available evidence from post-marketing after 6 months (6 submissions).
- Joint adverse event and product complaint (including available batch/lot information) trending reviews will be conducted routinely by the Applicant.

The proposed routine pharmacovigilance activities are considered appropriate for the safety profile of the product and the pandemic circumstances.

Traceability

Full traceability from manufacturing to vaccination administration site is crucial to ensure maintenance of the cold-chain as well as for pharmacovigilance purposes should assessment of a safety signal need to be performed by batch/lot.

The Applicant's proposal to ensure traceability include:

- SmPC 4.4 labelling to raise HCP awareness regarding the need to clearly record the name and batch of the vaccine to improve traceability;
- a tracking device on every vaccine shipping container that provides real-time monitoring of GPS location and temperature 24 hours per day, 7 days per week;
- vaccine carton labelling also containing a 2-D barcode which has the batch/lot and expiry embedded within
- additional tools for vaccinators to record manufacturer and lot/batch information at the time of vaccination including a Traceability and Vaccination Reminder Card and peel-off labels (stickers with brand name and lot/batch numbers), acknowledging that each Member State will decide if and how the tools will be used, in accordance with the national provisions for pharmacovigilance.

Each shipment to a vaccination site should be accompanied with a sufficient number of corresponding vaccinee traceability and vaccination reminder cards; the lot/batch numbers will be for the first batches distributed copied manually by the vaccinators, with the Applicant's commitment that by 31 January 2021 all batches shipped will be accompanied at the receipt point in the Member States by sufficient peel-off labels to facilitate the recording of brand name and lot/batch number both in the vaccinators' records and the vaccinee traceability and vaccination reminder cards, where the Member States will require it.

The Traceability and Vaccination Reminder will include:

- Space for name of vaccinee;
- Vaccine brand name and manufacturer name;
- Space for due date and actual date of first and second doses, and associated batch/lot number;
- Reminder to retain the card and bring to the appointment for the second dose of the vaccine, and keep it thereafter;
- QR code that links to additional information;
- Adverse event reporting information.

Additional pharmacovigilance activities

The Applicant proposes the following 11 studies, of which 1 global, 3 in Europe only, 2 in Europe and US, and 3 in US only; the countries where 2 studies will be conducted are not available at this time. There are 6 interventional studies (C4591001, C4591015, BNT162-01 Cohort 13, C4591018, 1 study in high risk adults and 1 study addressing co-administration with another vaccine) and 5 non-Interventional studies (4 safety and 1 effectiveness):

| Study (<i>study short name, and title</i>) | Summary of Objectives | Safety concerns addressed | Milestone | Due dates |
|--|---|--|---|-------------|
| Status (<i>planned/on-going</i>) | | | | |
| Category 2 | | | | |
| C4591001 <i>Ongoing</i> | The objective of the study is to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of COVID-19 mRNA vaccine An unfavorable imbalance between the vaccine and control groups in the frequency of COVID-19, in particular for severe COVID-19, may suggest the occurrence of vaccine associated enhanced disease. Surveillance is planned for 2 years following Dose 2. | Anaphylaxis Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) Use in patients with co-morbidities (C4591001 subset) Long term safety data. | CSR submission upon regulatory request: | Any time |
| | | | CSR submission 6 months post Dose 2: | 31-Dec-2021 |
| | | | Final CSR submission with supplemental follow-up: | 31-Aug-2023 |
| Category 3 | | | | |
| C4591011 | Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or | Anaphylaxis | Interim reports submission: | 30-Jun-2021 |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|---|-------------|
| <i>Planned</i> | atypical COVID-19 in a cohort of people within the Department of Defense Healthcare System. | <p>AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease</p> <p>Use in pregnancy</p> <p>Use in immunocompromised patients</p> <p>Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</p> <p>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</p> <p>Long-term safety data.</p> | | 31-Dec-2021 |
| | | | | 30-Jun-2022 |
| | | | | 31-Dec-2022 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Dec-2023 |
| C4591012 <i>Planned</i> | Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or atypical COVID-19 in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine. | <p>Anaphylaxis</p> <p>AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease</p> <p>Use in immunocompromised patients</p> <p>Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</p> <p>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</p> <p>Long-term safety data.</p> | Interim reports submission: | 30-Jun-2021 |
| | | | | 31-Dec-2021 |
| | | | | 30-Jun-2022 |
| | | | | 31-Dec-2022 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Dec-2023 |
| C4591010 <i>Planned</i> | Assessment of occurrence of safety events in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine. | <p>Anaphylaxis</p> <p>AESI-based safety events of interest</p> <p>Use in pregnancy</p> <p>Long-term safety data.</p> | Final draft protocol submission for EMA review: | 31-Jan-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Mar-2024 |

| | | | | |
|---|---|--|----------------------------|-------------|
| C4591015 <i>Planned</i> | Planned clinical study to assess safety and immunogenicity in pregnant women who receive COVID-19 mRNA vaccine Safety and immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccine in pregnant women | Use in pregnancy and while breast feeding. | Protocol draft submission: | 28-Feb-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 30-Apr-2023 |
| C4591014 <i>Planned</i> | Estimate the effectiveness of 2 doses of COVID-19 mRNA vaccine against potential COVID-19 illness requiring admission to the ED or hospital where SARS-CoV-2 is identified | - | Protocol draft submission: | 31-Mar-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 30-Jun-2023 |
| BNT162-01 Cohort 13 <i>Ongoing</i> | To assess potentially protective immune responses in immunocompromised adults | Use in immunocompromised patients. | IA submission: | 30-Sep-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Dec-2022 |
| C4591018 <i>Planned</i> | Safety, immunogenicity over 12 months. Description of COVID-19 cases. RA activity by Clinical Disease Activity Index. N-antigen antibodies for detection of asymptomatic infection. | Use in immunocompromised patients Use in patient with autoimmune or inflammatory disorders. | Protocol submission: | 28-Feb-2021 |
| | | | IA submission: | 31-Dec-2021 |
| Safety and immunogenicity in high risk adults <i>Planned</i> | Safety, immunogenicity over 12 months in frail elderly, immunocompromised, autoimmune and other high-risk individuals. Description of COVID-19 cases. N-antigen antibodies for detection of asymptomatic infection. | Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders). | Protocol submission: | 30-Jun-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Dec-2022 |
| ACCESS/VAC4EU <i>Planned</i> | Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or atypical COVID-19 in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine. | Anaphylaxis AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease Use in pregnancy Use in immunocompromised patients Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders | Protocol submission: | 28-Feb-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Jan-2024 |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|-----------------------|-------------|
| | | Long term safety data. | | |
| Co-administration study with seasonal influenza vaccine <i>Planned</i> | Safety and immunogenicity of BNT162b2 and quadrivalent seasonal influenza vaccine when administered separately or concomitantly. | Interaction with other vaccines. | Protocol submission: | 30-Sep-2021 |
| | | | Final CSR submission: | 31-Dec-2022 |

Non-Interventional Post Approval Safety Studies (4)

The Applicant proposes 4 complementary studies of real-world safety of COVID-19 mRNA vaccine that use multiple data sources and study designs.

Study C4591010 will be conducted in the EU using primary data collection to monitor a cohort of vaccinees and evaluate risk of safety events of interest reflecting the AESI list. A draft protocol C4591010 has been provided.

Additionally, Pfizer, on behalf of the Applicant, will sponsor one or more PASS using secondary electronic health records data sources in Europe based on a master surveillance protocol developed through the ACCESS project.

Two additional studies will be conducted using US data:

- 1 study using secondary data from EHR of active military and their families (C4591011),
- 1 study using secondary data from EHR of patients included in the Veterans Healthcare Administration system (C4591012).

The draft protocols for the proposed safety studies in the US (C4591011 and C4591012) have been provided.

Interventional studies (6)

The Applicant proposes 6 interventional studies, of which 2 are ongoing and 4 are planned.

- **Study C4591001** is an ongoing Phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-CoV-2 RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals. At the time of the data cut-off date in Study C4591001 (14 November 2020), a total of 21,720 participants received at least one dose of the candidate vaccine.
- **Study BNT162-01 Cohort 13** is an ongoing multi-site (Germany), Phase I/II, 2-part, dose escalation trial investigating the safety and immunogenicity of four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines against COVID-19 using different dosing regimens in 30 immunocompromised adults.
- **Study C4591015** is a planned clinical study to assess safety and immunogenicity in pregnant women who receive COVID 19 mRNA vaccine.
- **Study C4591018** is a planned study of BNT162b2 in 100 adults receiving a stable dose of immunomodulators for the treatment of stable rheumatoid arthritis (RA), in two cohorts (50 tofacitinib, 50 TNF inhibitors). Subjects will be studied for safety, immunogenicity by neutralizing antibody titer, and evidence of asymptomatic infection by N-antigen antibodies.

- A planned **Phase II safety and immunogenicity study** (Safety and immunogenicity in high risk adults) in up to 150 immunocompromised adults (with a range of primary immunocompromising conditions and/or receiving immunocompromising treatments).
- **Co-administration study with seasonal influenza vaccine** study investigating the safety and immunogenicity of Comirnaty and quadrivalent seasonal influenza vaccine when administered separately or concomitantly.

Non-Interventional PASS in Pregnancy

The Applicant's proposed strategy to assess vaccination during pregnancy will be implemented in 2 stages. It is anticipated that initial use in pregnancy will be very limited; therefore, initially this information will derive from the 4 of the real-world safety studies (C4591010, C4591011, and ACCESS/VAC4EU), described in the preceding section. Study C4591012 is focused on patients in the Veterans Health Administration system and is not expected to capture many pregnancies given the demographics of the source population.

The findings from studies' interim analysis (where planned) will inform a strategy to assess pregnancy outcomes as vaccination in pregnancy expands. The Applicant will consider established EU pregnancy research recommendations such as CONSIGN (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In pregnancy) when developing any pregnancy related study objectives. The applicant's commitment and considerations are noted to evaluate pregnancy outcomes in a PASS using established EU pregnancy research recommendations such as CONSIGN (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In pregnancy) when developing any pregnancy related study objectives. Further feasibility analyses are awaited with RMP updates post-approval.

Non-Interventional Post-Approval Effectiveness study (1)

The Applicant will conduct at least one non-interventional study (test negative design) of individuals presenting to the hospital or emergency room with symptoms of potential COVID-19 illness in a real-world setting (C4591014). The effectiveness of COVID-19 mRNA vaccine will be estimated against laboratory confirmed COVID 19 illness requiring admission to the Emergency Department (ED) or hospital where SARS-CoV-2 is identified. These studies will allow to determine the effectiveness of Pfizer's vaccine in a real-world setting and against severe disease, and in specific racial, ethnic, and age groups. The studies proposed below are under evaluation as potential commitments; studies are presented by geographical area (US and EU).

Overall conclusions on the Pharmacovigilance Plan

The proposed post-authorisation pharmacovigilance development plan is sufficient to identify and characterise the risks of the product.

Routine pharmacovigilance remains sufficient to monitor the effectiveness of the risk minimisation measures.

Plans for post-authorisation efficacy studies

None proposed.

Risk minimisation measures

Routine Risk Minimisation Measures

Potential Medication Errors

The Applicant included a discussion on potential medication errors which is endorsed:

Large scale public health approaches for mass vaccination may represent changes to standard vaccine treatment process, thereby potentially introducing the risk of medication errors related to: reconstitution and administration, vaccination scheme, storage conditions, errors associated with a multi-dose vial, and once other COVID-19 vaccines are available, confusion with other COVID-19 vaccines. These potential medication errors are mitigated through the information in the SmPC and further materials for healthcare providers which will be made available to the Member States to be integrated in the national campaign for communication, as needed.

- SmPC (section 6.6) contains instructions for reconstitution and administration, vaccination scheme, and storage conditions of the COVID-19 mRNA vaccine.
- A poster with step-by-step instruction for vaccine storage, dose planning and preparation, and administration is available, which can be conspicuously displayed in settings where vaccine is to be administered for ongoing reference.
- Brochures for safe handling of the vaccine and dry ice will accompany vaccine shipments.
- Medical information call centres will be available for healthcare providers to obtain information on use of the vaccine.
- Traceability and Vaccination Reminder card will be provided with the pre-printed manufacturer name, dates of vaccination, batch/lot as a mitigation effort for potential confusion between vaccines.
- Peel-off labels with lot/batch number

These available resources will inform healthcare providers on the proper preparation and administration of the vaccine and reduce the potential for medication errors in the context of a mass vaccination campaign. Additionally, the patient information leaflet and, in those MSs where applicable, a Traceability and Vaccination Reminder card informs patients of the vaccine received so that a series is completed with the same product.

Summary of additional risk minimisation measures

None proposed.

The Applicant stated that Routine risk minimisation activities are sufficient to manage the safety concerns of the medicinal product. This is acceptable.

| Safety Concern | Risk Minimisation Measures | Pharmacovigilance Activities |
|--|--|---|
| Important Identified Risks | | |
| Anaphylaxis | <u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC sections 4.4. and 4.8. <u>Additional risk minimisation measures:</u> <u>None.</u> | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> DCA is intended to facilitate the capture of clinical details about potential anaphylactic reactions in individuals who have received the COVID-19 mRNA vaccine <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR Due Date): <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |
| Important Potential Risks | | |
| Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) | <u>Routine risk minimisation measures:</u> None. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> DCA is intended to facilitate the capture of clinical details about the nature and severity of COVID-19 illness in individuals who have received the COVID-19 mRNA vaccine and is anticipated to provide insight into potential cases of vaccine lack of effect or VAED <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR Due Date) <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |
| Missing information | | |
| Use in pregnancy and while breast feeding | <u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC section 4.6; PL section 2. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. |

| Safety Concern | Risk Minimisation Measures | Pharmacovigilance Activities |
|---|---|--|
| | <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR Due Date) <ul style="list-style-type: none"> • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591015 (30-Apr-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |
| Use in immunocompromised patients | <u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC sections 4.4 and 5.1. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR or IA Due Date) <ul style="list-style-type: none"> • BNT162-01 Cohort 13 (IA: 30-Sep-2021, CSR: 31-Dec-2022) • C4591018 (IA: 31-Dec-2021) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |
| Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) | <u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC section 5.1. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR Due Date submission) <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 subset (31-Aug-2023) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024) • Safety and immunogenicity in high risk adults (31-Dec-2022). |

| Safety Concern | Risk Minimisation Measures | Pharmacovigilance Activities |
|---|--|--|
| Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders | <u>Routine risk minimisation measures:</u> None. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> <ul style="list-style-type: none"> • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • C4591018 (31-Dec-2021) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |
| Interaction with other vaccines | <u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC section 4.5. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Co-administration study with seasonal influenza vaccine (31-Dec-2022). |
| Long term safety data | <u>Routine risk minimisation measures:</u> None. <u>Additional risk minimisation measures:</u> No risk minimisation measures. | <u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u> None. <u>Additional pharmacovigilance activities:</u> Studies (Final CSR Due Date or IA CSR submission) <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024). |

Overall conclusions on risk minimisation measures

The proposed risk minimisation measures are sufficient to minimise the risks of the product in the proposed indication(s).

Summary of the risk management plan

The public summary of the RMP is acceptable.

Conclusion on the RMP

The CHMP and PRAC considered that the risk management plan **version 1.0** is acceptable.

2.8. Pharmacovigilance

Pharmacovigilance system

The CHMP considered that the pharmacovigilance system summary submitted by the applicant fulfils the requirements of Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.

Periodic Safety Update Reports submission requirements

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the Annex II, Section C of the CHMP Opinion. Furthermore, During the duration of the COVID-19 pandemic situation, the MAH shall submit summary safety reports submitted to EMA, including spontaneously reported data and data from compassionate use and expanded access programs. The applicant did not request alignment of the PSUR cycle with the international birth date (IBD). The new EURD list entry will therefore use the EBD to determine the forthcoming Data Lock Points.

2.9. Product information

2.9.1. User consultation

The results of the user consultation with target patient groups on the package leaflet submitted by the applicant show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

2.9.2. Labelling exemptions

The following exemptions from labelling and serialization requirements have been granted on the basis of article 63.3 of Directive 2001/83/EC. In addition, the derogations granted should be seen in the context of the flexibilities described in the *Questions and Answers on labelling flexibilities for COVID-19 vaccines* (EMA/689080/2020 rev.1, from 16 December 2020)⁵ document which aims at facilitating the preparedness work of COVID-19 vaccine developers and the associated logistics of early printing packaging activities. The ultimate goal is to facilitate the large scale and rapid deployment of COVID-19 vaccines for EU citizens within the existing legal framework.

Labelling exemptions

US packaging specific derogations (valid for December '20 and January '21)

All EU Members States (MSs), as well as Norway and Iceland, have agreed to grant a temporary

⁵ Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf, last consulted on 21 December 2021.

exemption to allow the placing in the EU market of the US packaging, under the following conditions:

- a. The validity is only temporary and the MAH shall switch to the EU labelling requirements by February '21;
- b. The US pack will have included a Quick Response (QR) code which the vaccine recipient could scan and gain access to the package leaflet (PL) in his/her national language;
- c. The MAH shall supply a separate printed PL in the national language(s) of those MSs that require so, i.e. Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, France and Greece. All other MSs, that have granted a temporary exemption for an EN only PL, will receive 5 printed copies of the EN PL with each shipment of the vaccine.

EU packaging specific derogations (from February '21 onwards)

- a. Outer and immediate labelling will be provided in English only.

The MAH shall provide outer and immediate labelling in all EU languages by 2nd Q 2022. This exemption is justified on the deep-frozen storage/shipping requirements and the necessity to label batches ahead of time. Production of different vaccine packs in different languages will significantly reduce the supply chain efficiency. The multiple changes on packaging lines will result in significant time and capacity losses and would slow down the rapid deployment of COVID-19 vaccines. Moreover, English only labelling will better help to manage a shortage situation in one country by using immediately the supply from another country.

- b. A printed package leaflet will be provided in the national language(s) for those MSs that require so, i.e. Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, France and Greece. All other MSs, that have granted a temporary exemption for an EN only PL, will receive 5 printed copies of the EN PL with each shipment of the vaccine. In addition, a QR code printed on the outer label and the PL will provide access to the package leaflet in the national language(s).

The MAH shall provide a printed package leaflet in all EU languages by 2nd Q 2022.

The MAH shall engage with the National Competent Authorities (other than the 6 mentioned above) to discuss and speed up the provision of PLs in the respective national language(s) of the MSs concerned. The MAH shall also contact MSs directly to agree on the exact numbers of PLs to be distributed, again in line with the published Q&A on labelling flexibilities.

- c. The Blue Box will be omitted for the initial batches. The MAH shall provide the Blue Box via a QR code at a later stage following agreement on exact timing of implementation with the National Competent Authorities in each MS.
- d. The inclusion of the EU Marketing Authorisation number in the labelling will be implemented with the switch from US packaging to EU compliant packs in February 2021.

Exemption from the obligation of serialisation

US packaging specific derogations (valid for December '20 and January '21)

- a. It is acceptable that the US pack will be placed in the EU market without serialisation according to the EU FMD requirements. Only the Global Trade Item Number (GTIN) will be common for US & EU and this will be printed on the US pack.

EU packaging specific derogations (from February until March '21)

- All EU Member States have accepted a temporary derogation from serialisation for the EU pack from February until the end of March 2021.

- The MAH shall provide two progress reports on the serialisation: a first by 1st of February '21 and a second by 1st of March '21 referring to details on the progress achieved in terms of ensuring compliance, e.g. proof of acquiring the relevant equipment, the date for the validation, the proof of contract to connect to the European Medicines Verification Organisation.

- The MAH shall provide additional mitigating measures, e.g. immediate reporting of any stolen product during the period of exemption, reporting of any counterfeit or falsified vaccine in the EU or third countries in the legal supply or internet, reconciliation of product distributed and used in the respective territory.

2.9.3. Quick Response (QR) code

A request to include a QR code in the labelling and the package leaflet for the purpose of providing information to Healthcare Professionals and vaccine recipients has been submitted by the applicant and has been found acceptable.

The following elements have been agreed to be provided through a QR code:

- The Summary of Product Characteristics
- The Package Leaflet
- Safe Handling Guidelines for Dry Ice
- Shipping and Handling Guidelines Brochure
- Preparation and Administration Video
- Storage and Handling Video
- Returning the Thermal Shipping Container video
- How to prepare and Administer Poster
- Traceability and vaccination reminder card
- Returning the thermal Shipping Container brochure
- Dry Ice Replenishment Brochure
- Link to Adverse Event Reaction Reporting

2.9.4. Additional monitoring

Pursuant to Article 23(1) of Regulation (EC) No 726/2004, Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)) is included in the additional monitoring list as it contains a new active substance which, on 1 January 2011, was not contained in any medicinal product authorised in the EU and it is approved under a conditional marketing authorisation.

Therefore, the summary of product characteristics and the package leaflet includes a statement that this medicinal product is subject to additional monitoring and that this will allow quick identification of new safety information. The statement is preceded by an inverted equilateral black triangle.

3. Benefit-Risk Balance

3.1. Therapeutic Context

3.1.1. Disease or condition

COVID-19 is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus, SARS-CoV-2, which appeared in the Wuhan province in China in 2019 and has spread world-wide during 2020 ever since, causing WHO to declare a pandemic on 11 March 2020. The virus infects primarily the airways and causes a broad spectrum of respiratory infections from asymptomatic infection to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The pandemic is ongoing despite unprecedented efforts to control the outbreak. According to ECDC histologic findings from the lungs include diffuse alveolar damage similar to lung injury caused by other respiratory viruses, such as MERS-CoV and influenza virus. A distinctive characteristic of SARS-CoV-2 infection is vascular damage, with severe endothelial injury, widespread thrombosis, microangiopathy and angiogenesis.

As of 1 December 2020, there have been >63 million globally confirmed COVID-19 cases and >1.4 million deaths, with 191 countries/regions affected.

At the time of this marketing application submission, confirmed cases and mortality continue to rise globally. The ongoing pandemic remains a significant challenge to public health and economic stability worldwide.

Comirnaty is intended for active immunisation against SARS-CoV-2, thereby preventing COVID-19.

3.1.2. Available therapies and unmet medical need

There is currently no approved vaccine in the EU available to prevent COVID-19. Several development programs are ongoing globally and currently other applications are under evaluation by regulatory authorities worldwide. There is a very high global demand for vaccines to help contain the pandemic and decrease morbidity and mortality in at risk groups.

3.1.3. Main clinical studies

The clinical development consists of one FIH phase 1 study (BNT162-01) in younger and older adults (18-55 years and 56-85 years) comparing 4 vaccine candidates, and one pivotal clinical study, C4591001 (or BNT162-02).

The pivotal study is a phase 1/2/3 placebo-controlled, randomised, observer-blind, dose finding, multicentre study performed in the US (start date 4 May 2020), Argentina, Brazil, Turkey, Germany, and South Africa, to evaluate the safety, immunogenicity and efficacy of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate against COVID-19 in healthy adults. The phase 1 part of the study was designed for dose evaluation of 2 vaccines: BNT162b1 and BNT162b2 in younger (18-55 years) and older (65-85 years) adults. The Phase 2 part was designed to confirm safety and immunogenicity of the selected vaccine, BNT162b2, in the first 360 subjects enrolled in the Phase 2/3 part of the study.

The Phase 2/3 part of the study was designed to enrol up to 43,998 subjects (randomised 1:1 to BNT162b2 or placebo) to receive BNT162b2 at the dose of 30 µg, given as 2 IM injections 21 day apart (within 19 to 42 days), for an efficacy assessment in addition to safety and exploratory immunogenicity assessments.

The primary endpoint was symptomatic COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up based on centrally or locally confirmed nucleic acid amplification test (NAAT) in subjects without serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen (cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2), and in subjects with and without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen. The study was event-driven, i.e. the final efficacy analysis was to be triggered by 162 cases; in practice 170 cases were reached.

3.2. Favourable effects

The overall vaccine efficacy against symptomatic laboratory confirmed COVID-19 from 7 days after dose 2 was 95.0% (95% CI 90.0, 97.9) in subjects ≥ 16 years of age without prior evidence of SARS-CoV-2 infection and 94.6% (95% CI 89.6, 97.6) in all subjects regardless of prior evidence of SARS-CoV-2 infection (primary endpoint). This outcome met the pre-specified success criteria.

Vaccine efficacy after dose 1 to before dose 2 was 52.4% (95% CI 29.5, 68.4). Vaccine efficacy from 10 days after dose 1 to before dose 2 was estimated to be 86.7% (95% CI 68.6, 95).

The efficacy analyses in the all-available efficacy population (including participants who had protocol violations), showed consistent results with those in the primary analysis population. The efficacy analyses using CDC defined symptoms to identify a COVID-19 case gave similar efficacy results as the primary endpoints.

The VE in each demographic subgroup analysed, as defined by age (including subjects > 65 years), sex, race, ethnicity, and country and in individuals with comorbidities including obesity, diabetes, hypertension and cardiopulmonary diseases was $> 90\%$. In the obese population, VE was 95.4% (CI 95% 86.0%, 99.1%).

VE among 65-74-year-olds was 92.9% (CI 95% 53.1%, 99.8%). VE among > 75 -year-olds was 100% (CI 95% -13.1%, 100.0) with 0 cases in the vaccine group and 5 cases in the placebo group. VE among > 65 years and at risk of severe COVID-19 was 91.7% (95% 44.2%, 99.8%).

Secondary efficacy analyses suggested benefit of the vaccine in preventing severe COVID-19, but the number of cases after second dose was very low, 1 case in the vaccine group and 4 cases in placebo group. Counting cases from after dose 1, there were 1 case in the vaccine group and 9 cases in the placebo group.

Phase 1 and phase 2 immunogenicity data from both the pivotal study C4591001 and supportive study BNT162-01 have shown robust humoral responses after vaccination with 2 doses of BNT162b2 at 30 μg in both younger (18-55 years) and older adults (age groups 56-85 years and 65-85 years), and both in terms of neutralising antibodies and IgG-antigen binding antibodies. The second dose given 21 days post-dose 1 induced a marked boosting effect in both younger and older adults. Responses were generally faster and higher in younger adults than in older adults. The levels of neutralizing antibodies titres were moderate 21 days after dose 1. The peak of neutralizing antibodies titres was reached 14 days post-dose 2 in older adults versus 7 days post-dose 2 in younger adults. Immune responses were maintained up to 1-month post-dose 2 in both age groups based on available data.

Study BNT162-01 provides evidence for T cell-mediated immune response, with antigen-induced IFN γ expression demonstrating a Th1 CD4+ and CD8+ phenotype following the second dose of vaccine. For the 30 μg dose cohort vaccinated with BNT162b2, CD4 and CD8 cytokine responses showed the same intensity in adults and older adults.

The immunogenicity results are only considered supportive at this stage, as no correlate of protection has been established. The immune responses support the need for two doses, as neutralising antibody

levels increased substantially following the second dose compared to the first dose. Cell mediated immune responses were demonstrated in very few subjects in phase 1 but confirm a Th1 dominated cytokine pattern.

3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects

Based on the available limited data, no reliable conclusion on the efficacy of the vaccine against severe COVID-19 can be drawn from 7 days after the second dose (secondary endpoint). The estimated efficacy against severe COVID-19 occurring at least 7 days after dose 2 was 66.4%, with a large and negative lower bound CI (95% CI: -124.8%; 96.3%). Only a limited number of events occurred at the cut-off date of analysis (1 and 4 cases in the vaccine and placebo groups respectively). The posterior probability for the true vaccine efficacy $\geq 30\%$ (74.29%) did not meet the pre-specified success criterion. Consequently, the efficacy against the severe disease across subgroups, notably certain populations at high-risk of severe COVID-19 cannot be estimated (elderly and subjects with comorbidities).

Efficacy against asymptomatic infection is not available but, notwithstanding all the limitations, will be assessed through seroconversion of N-binding antibodies in BNT162b2 and placebo recipients who did not experience COVID-19.

The pivotal study was not designed to assess the effect of the vaccine against transmission of SARS-CoV-2 from subjects who would be infected after vaccination. The efficacy of the vaccine in preventing SARS-CoV-2 shedding and transmission, in particular from individuals with asymptomatic infection, can only be evaluated post-authorisation in epidemiological or specific clinical studies.

Duration of protection has currently been followed up for approximately 100 days after dose 1. Data on longer term protection are anticipated to the extent that the ongoing phase 3 study can continue as planned with a placebo group. The assessment of efficacy over a period of at least 6 months is expected to determine the need and the appropriate time of a booster dose.

There seems to be at least a partial onset of protection after the first dose, but this remains unconfirmed at this stage.

There are very limited or no data in immunocompromised subjects and in pregnant women. Efficacy in subjects aged 16-17 years is extrapolated from young adults as no cases of disease were reported in this small group at this stage.

Available data do not suffice to establish efficacy in subjects seropositive for SARS-CoV-2 at baseline, and subjects with a known history of COVID-19. However, efficacy is anticipated in this group, to the extent that they are not naturally protected against re-infection, which is presently incompletely characterised.

3.4. Unfavourable effects

The safety of Comirnaty was evaluated in participants 16 years of age and older in 2 clinical studies (BNT162-01 and C4591001) that included 21,744 participants that have received at least one dose of Comirnaty.

In Study C4591001, a total of 21,720 participants 16 years of age or older received at least 1 dose of Comirnaty and a total of 21,728 participants 16 years of age or older received placebo (including 138 and 145 adolescents 16 and 17 years of age in the vaccine and placebo groups, respectively). A total of 20,519 participants 16 years of age or older received 2 doses of Comirnaty.

At the time of the analysis of Study C4591001, a total of 19,067 (9,531 Comirnaty and 9,536 placebo) participants 16 years of age or older were evaluated for safety for at least 2 months after the second dose of Comirnaty. This included a total of 10,727 (5,350 Comirnaty and 5,377 placebo) participants 16 to 55 years of age and a total of 8,340 (4,181 Comirnaty and 4,159 placebo) participants 56 years and older. Reactogenicity was evaluated in a subset of 8183 subjects (n=4093 vaccinated; n=4090 placebo) up to 7 days after each dose.

Regarding reactogenicity, the most frequent adverse reactions in participants 16 years of age and older were injection site pain (> 80%), fatigue (> 60%), headache (> 50%), myalgia and chills (> 30%), arthralgia (> 20%), pyrexia and injection site swelling (> 10%). All reactions were usually mild or moderate in intensity and resolved within a few days after vaccination. A slightly lower frequency of reactogenicity events was associated with greater age. The frequency of headache, fatigue and fever was higher after Dose 2 in both age groups.

Regarding AEs, at least one AE was reported in 21% of the vaccinated subjects and in 13% of the placebo arm. The frequency of severe AEs was low (<1%) in both study arms. The most frequently reported SOC were "General disorders and administration site conditions (11.9% vs 2.9%)", "musculoskeletal reactions" (5.5% vs 2.1%), and "nervous system disorders" (4.2% vs 2.1%). PTs comprised mainly of vaccine typical reactions such as injection site pain, headache, fever, fatigue, malaise as well as myalgia and arthralgia.

For subjects with a follow-up of ≥ 2 months, SAE were reported at a low frequency (0.5-0.6%) in both the vaccine and the placebo group, with no clinically meaningful differences by age, baseline serostatus, ethnicity, race or sex. Lymphadenopathy and nausea were reported to occur more often in the vaccine group compared to the placebo group in the whole enrolled trial population (respectively 0.4% and 0.6% higher rate than placebo). Numerical imbalances in reporting were observed for insomnia, injection site pruritus and pain in extremity. Since these are supported by a biologically plausible relation to vaccination, these AEs are reflected in the SmPC.

Acute peripheral paralysis was reported in 4 vs. 0 cases (vaccine vs placebo) in the whole study population, of which 2 cases were deemed related to study treatment (see section 2.6.10). For acute peripheral paralysis, there is a reasonable possibility of a causal relation to vaccination and should therefore be included in the SmPC.

In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine. Three reports of anaphylaxis were identified during vaccination campaigns by the time this report was written.

Few cases of hypersensitivity/immunisation reaction events have been observed with the vaccine (13 vs 6 cases) in the whole study population. Hypersensitivity should be annotated in the SmPC, section 4.8.

3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects

Long term safety data is not available at this stage, however the Phase 2/3 study will follow the included subjects up to 2 years post vaccination, so these data are expected post-authorisation.

AEs were slightly lower in subjects seropositive to SARS-CoV-2 at baseline (22% vs. 27% in seronegatives), however the number of such subjects was limited (vaccinated n=558; placebo n=590).

Data on immunocompromised individuals is limited, as only 196 participants with stable HIV infection were included in the study. No specific safety concern was detected.

Data from exposure during pregnancy is very limited. Up to the cut-off date 23 pregnancies have been reported in the Phase 2/3 trial and will be followed up for outcome.

Multiple long-term pharmacoepidemiology safety studies are planned to be conducted in order to confirm the safety profile in the already studied population as well as in a broader population including pregnant, immunocompromised and very elderly subjects.

There is no data available on interaction with other vaccines given in co-administration.

In the Phase 2/3 study, the total number of included subjects aged 16-17 years was smaller compared to other age groups (n=138 BNT162b; n=145 placebo), however no safety concerns were identified.

Uncertainties remain regarding causality association of acute peripheral paralysis to vaccination due to the limited number of cases, which are consistent with background rates. Nevertheless, facial paralysis will be included as an adverse event of special interest (AESI) for pharmacovigilance monitoring and in the active surveillance study protocols.

While apart from facial paralysis, whose aetiology is currently unknown, no possible autoimmune adverse events were identified as causally related to vaccination, rare events of this nature cannot be excluded based on the size of the available data set.

There is a theoretical risk, based on non-clinical data with MERS and SARS vaccines, of vaccine-associated enhanced disease (VAED) including vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD), however no cases were identified in clinical studies with COVID-19 vaccines, including Comirnaty, and the characterisation of the immune response does not indicate a risk profile in this regard (Th1 skewed).

This vaccine contains two new components (cationic lipid ALC-0315 and PEGylated lipid ALC-0159) in the LNP, for which there is limited experience. Some uncertainties remain regarding the ALC-0315 long half-life. Regarding PEG related toxicity which is known to depend on the dose, dose frequency, duration of treatment and molecular weight of the PEG protein, immunogenicity is not expected to be an issue due to the low molecular weight of this PEG (<2KDa). The scientific data available at this stage do not raise noticeable concerns regarding immunogenicity or immunotoxicity of the PEG, but current evidence is not definitive.

3.6. Effects Table

Table 20 Effects Table for Comirnaty intended for active immunisation to prevent COVID-19 caused by against SARS-CoV-2 in individuals 16 years of age and older (data cut-off: 14 Nov 2020)

| Effect | Short Description | Unit | BNT162b2 (30 µg) | Placebo | Uncertainties / Strength of evidence | References |
|---------------------------|----------------------------------|------------|--------------------------|---------|--------------------------------------|------------|
| Favourable Effects | | | | | | |
| Vaccine efficacy | First COVID-19 occurrence from 7 | % (95% CI) | 95.0 (90.0, 97.9) | | | |

| Effect | Short Description | Unit | BNT162b2 (30 µg) | | Placebo | | Uncertainties / Strength of evidence | References |
|--|---|--|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|--|
| | days after Dose 2, without prior SARS-COV-2, overall | Cases/ Number of subjects at risk for the endpoint | 8/ 17411 | | 162/ 17511 | | Robust data with similar efficacy confirmed in all age sub-groups (16-64YOA, >65YOA, 65-74YOA, >75YOA) | Evaluable efficacy population (7 days post dose 2) - Study C495100 |
| | Patients aged ≥65 | % (95% CI) | 94.7 (66.7, 99.9) | | | | | |
| | | Cases/ Number of subjects at risk for the endpoint | 1/ 3848 | | 19/ 3880 | | | |
| Unfavourable Effects | | | | | | | | |
| Lymphadenopathy | | % (denominator) | 0.3% (n=21720) | | 0% (N=21728) | | Small number of cases, short duration of follow-up | All enrolled Phase 2/3 participants |
| Facial paralysis | | Number of cases | 4 | | 1 | | | |
| Hypersensitivity/immunisation reaction | | Number of cases | 13 | | 6 | | | |
| | | | Post dose 1 | Post dose 2 | Post dose 1 | Post dose 2 | Transient events, majority mild to moderate intensity | Reactogenicity subset of study C495100 |
| Pain at injection site | 16-55 years | % | 83% | 79% | 14% | 12% | | |
| | >55 years | | 71% | 66% | 9% | 8% | | |
| Headache | 16-55 years | | 42% | 52% | 34% | 24% | | |
| | >55 years | | 25% | 39% | 18% | 14% | | |
| Fatigue | 16-55 years | | 25% | 39% | 25% | 39% | | |
| | >55 years | | 34% | 51% | 23% | 17% | | |

Abbreviations:

COVID-19: Coronavirus disease, SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome, CI: Confidence Interval

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Overall, substantial efficacy in preventing symptomatic COVID-19 infection has been demonstrated, as well as an acceptable safety profile in a large phase 3 study. Uncertainties relate to the

characterization of active substance and finished product. Given the comparable immunogenicity from 10 to 30µg doses, an impact on efficacy of the acceptance of somewhat lower levels of intact mRNA in the commercial product is not considered likely. Furthermore, based on low levels and biological plausibility, an impact of mRNA impurities on safety is deemed unlikely (see section 3.7.3).

Due to the limited extent of safety follow-up, the delivery of final data from the full 2-year follow up in the pivotal clinical trial are considered important to confirm the current knowledge.

With regards to the balance of efficacy and safety benefits and risks, it is overwhelmingly positive for subjects at risk of severe COVID-19, including the elderly and those with comorbid conditions, which are known to increase the risk of complication and death due to infection.

Uncertainties concerning the pharmaceutical characterization of the commercial product are compatible with a positive benefit/risk balance. This pertains not only to adults but, by extrapolation, to individuals 16-17 years of age.

Data are limited in individuals seropositive against SARS-CoV-2 at baseline. Available data however do not indicate any specific safety concerns, and efficacy is anticipated also in this subset.

There are no data on use in pregnant women, but a protective effect is anticipated. In the light of the reassuring data from the DART study, noting that pregnancy as such is a risk factor for severe COVID-19, and that pregnant women may additionally belong to other risk groups, vaccination may be considered on a case by case basis.

Based on biological plausibility no risk in breastfeeding is anticipated.

While there was no indication of an excess risk of severe allergic reactions such as anaphylaxis in the clinical study program, three post marketing cases, of which 2 in patients carrying adrenaline pens and one in a person with no known history of allergies, have been reported during vaccination campaigns, and all resolved with standard treatment. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients is a contraindication. However, there is presently no substantial evidence of a negative benefit/risk balance in a subject with severe allergy to substances absent in the vaccine. For all subjects, the vaccine should be administered in settings where resuscitation facilities are available, as specified in the SmPC and in line with other vaccines. A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced anaphylaxis to the first dose.

There are no efficacy data in immunocompromised individuals. Such patients may not be protected as well as immunocompetent individuals by vaccination. While there are limited safety data too in the immunocompromised subjects (a broad and disparate category), no particular safety issues are anticipated, and the benefit/risk balance of vaccination of such subjects is deemed positive, also in light of the underlying excess risk of COVID-19.

Studies to monitor potential safety concerns (autoimmune disorders, VAED) are planned.

3.7.2. Balance of benefits and risks

Overall, the available data are supportive of a positive B/R in the proposed indication.

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance

Given the emergency situation, it is considered that the identified uncertainties can be addressed post-authorisation in the context of a conditional MA, including further characterisation of the active substance and finished product, the continuation of the pivotal study as long as possible, and post-approval effectiveness studies and routine disease surveillance.

Conditional marketing authorisation

Efficacy, safety and immunogenicity was demonstrated using clinical batches of vaccine (Process 1). The commercial batches are produced using a different process (Process 2), and the comparability of these processes relies on demonstration of comparable biological, chemical and physical characteristics of the active substance and finished product.

The characterisation and control of active substance and finished product are limited in relation to critical quality attributes and impurities.

Data demonstrates the presence of truncated/modified forms of mRNA at somewhat higher levels in the batches manufactured with the commercial process as compared to material used in clinical trials. These forms are not sufficiently characterised, and although the limited data provided for protein expression does not fully address uncertainties relating to the risk of translating proteins/peptides other than the intended spike protein, the amount of any such proteins, is expected to be too low to elicit an immune response of biological relevance.

Indeed, considering the low dose of mRNA (30 µg), the impurities are not considered a safety issue based on general toxicological principles. However, when present in the cell it cannot be excluded that different proteins than the intact full-length spike will be expressed. The risk of unwanted immunological events is considered low based on the following observations and considerations:

- Such impurities were present in the vaccine used in the Phase 3 clinical trials with an acceptable safety profile. Although the lack of characterisation hinders a full comparability evaluation there is no indication that there would be important qualitative differences in the nature of these impurities.
- The high levels of these impurities reflect the instability of RNA resulting in generation of RNA fragments both in the transcription step and thereafter. Based on electrophoretic data it appears that there is a diverse set of fragments. Although not confirmed, it is unlikely that these RNA molecules to a large extent would be mRNA molecules with intact 5'-cap and 3'-polyA able to be translated into a specific protein or peptide.
- The level of any individual fragment of mRNA species would anyway be magnitudes lower than the level of the intact mRNA and this would be mirrored by the level of protein expression. The spike protein is a highly immunogenic protein and immunodominance would also ascertain that the immune response to the truncated proteins would be non-significant.

Also, lipid related impurities were observed in recently produced finished product batches. Based on the low dose (30 µg mRNA) it is considered that the amounts of these impurities are too low to be of toxicological significance.

Regarding the proposed control strategy for active substance and finished product, questions were raised both with regard to the suitability of the test methods used and the acceptance criteria for some tests.

Considering the above and the current public health emergency, the characterisation of the active substance and finished product are considered acceptable, and the proposed specifications for RNA integrity and 5'-Cap are considered to be scientifically justified and acceptable. Nevertheless, additional data to complete the characterisation of the active substance and finished product, and considering clinical experience, are considered important to confirm the adequacy of these specifications, and these data should be provided post-approval as specific obligations to the MA.

Therefore, the CHMP considers that the product fulfils the requirements for a conditional marketing authorisation:

- The benefit-risk balance is positive, as discussed.
- It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data.

Studies are underway to complete the characterisation of the active substance and finished product, and additional clinical data from batches currently in use in ongoing clinical studies, are considered important to confirm the clinical qualification of these specifications. Based upon the applicant's justification and commitment, detailed plans have been agreed with the applicant and reflected in the quality part of this assessment regarding data to be generated and submitted with interim milestones for assessment by the CHMP in order to complete all proposed specific obligations. Based on the Applicant's plans and documentation, it is expected that data to fulfil all quality SOs will be submitted gradually between March and July 2021.

Furthermore, the applicant will continue the ongoing pivotal Phase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001 to obtain 2-year long-term data and to ensure sufficient follow-up in order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty.

- Unmet medical needs will be addressed

There is no approved or widely available COVID-19 vaccine, and COVID-19 remains associated with substantial morbidity and mortality. While care for patients who have COVID-19 has improved over time and with clinical experience, no medications to cure COVID-19 are available and there remains an urgent need for a prophylactic vaccine during the ongoing pandemic.

- The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required.

Convincing efficacy evidence including the elderly and those with comorbid conditions has been provided and long-term effectiveness and safety data will be provided post-authorisation. Taking all this into account, it would not be considered appropriate to withhold a highly beneficial vaccine considering the severity of COVID-19 disease and the current global pandemic situation, since the demonstrated benefits in the current emergency setting clearly outweigh the uncertainties of the available data as outlined above.

3.8. Conclusions

The overall benefit/risk balance of Comirnaty is positive.

As available data are non-comprehensive, granting of a conditional marketing authorisation is relevant, and in line with provisions of Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004 it is supported.

4. Recommendations

Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Comirnaty is favourable in the following indication:

Comirnaty is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

The CHMP therefore recommends the granting of the conditional marketing authorisation subject to the following conditions and specific obligations:

In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 August 2021. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by 31 August 2021 at the latest, in line with the agreed plan for this transfer of testing. Progress reports have to be submitted on 31 March 2021 and included in the annual renewal application.

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal product subject to medical prescription.

Official batch release

In accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

Other conditions and requirements of the marketing authorisation

Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorisation

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

| Description | Due date |
|---|---|
| In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data. | July 2021. Interim reports: 31 March 2021 |
| In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications. | July 2021. Interim reports: March 2021 |
| In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data. | March 2021 |
| In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315. | July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021. |
| In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159. | July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021. |
| In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001. | December 2023 |

New Active Substance Status

Based on the CHMP review of the available data, the CHMP considers that single-stranded, 5'-capped messenger RNA (mRNA) produced using a cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike (S) protein of SARS-CoV-2 is a new active substance as it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union.

Officieel adres: Domenico Scarlattiilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • Nederland
 Een agentie van de Europese Unie
 Adres voor berekenen en leveringen Zie: www.ema.europa.eu/how-to-find-us
 Stel een vraag: Ga naar www.ema.europa.eu/contact
 Telefoon: +31 (0)88 781 6000
 © Europees Geneesmiddelenbureau, 2021. Reproductie is toegestaan met bronvermelding.

19 februari 2021
 EMA/707383/2020 Corr.1*¹
 Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP)

Evaluatieverslag

Comirnaty

Nederlandse naam: COVID-19 mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

Procedure nr. EMA/H/C/005735/0000

Opmerking

Beoordelingsrapport zoals goedgekeurd door het CHMP met alle informatie van commercieel vertrouwelijke aard verwijderd.

¹ * Correctie gedateerd 19 februari 2021 om ERA-verklaring te verduidelijken

Evaluatieverslag
 EMA/707383/2020
 Pagina 2/140

Inhoudsopgave

| | |
|---|-----------|
| 1. Achtergrondinformatie over de procedure | 8 |
| 1.1. Indiening van het dossier | 8 |
| 1.2. Maatregelen genomen voor de beoordeling van het product | 9 |
| 2. Wetenschappelijke discussie | 11 |
| 2.1. Probleemstelling | 11 |
| 2.1.1. Ziekte of aandoening | 11 |
| 2.1.2. Epidemiologie en risicofactoren | 11 |
| 2.1.3. Etiologie en pathogenese | 11 |
| 2.1.4. Klinische presentatie en diagnose | 12 |
| 2.1.5. Beheer | 13 |
| 2.2. Kwaliteitsaspecten | 14 |
| 2.2.1. Inleiding | 14 |
| 2.2.2. Werkzame stof | 15 |
| 2.2.3. Eindproduct | 22 |
| 2.2.4. Discussie over chemische, farmaceutische en biologische aspecten | 31 |
| 2.2.5. Conclusies over de chemische, farmaceutische en biologische aspecten | 35 |
| 2.2.6. Aanbevelingen voor toekomstige kwaliteitsontwikkeling | 39 |
| 2.3. Niet-klinische aspecten | 41 |
| 2.3.1. Farmacologie | 41 |
| 2.3.2. Farmacokinetiek | 45 |
| 2.3.3. Toxicologie | 48 |
| 2.3.4. Ecotoxiciteit/milieurisicobeoordeling | 51 |
| 2.3.5. Discussie over niet-klinische aspecten | 51 |
| 2.3.6. Conclusie over de niet-klinische aspecten | 55 |
| 2.4. Klinische aspecten | 56 |
| 2.4.1. Inleiding | 56 |
| 2.4.2. Farmacokinetiek | 58 |
| 2.4.3. Farmacodynamiek | 58 |
| 2.4.4. Discussie over klinische farmacologie | 66 |
| 2.4.5. Conclusies over klinische farmacologie | 67 |
| 2.5. Klinische werkzaamheid | 67 |
| 2.5.1. Dosis-responsonderzoek | 67 |
| 2.5.2. Hoofdonderzoek | 67 |
| 2.5.3. Discussie over klinische werkzaamheid | 92 |
| 2.5.4. Conclusies over klinische werkzaamheid | 97 |
| 2.6. Klinische veiligheid | 98 |
| 2.6.1. Blootstelling van de patiënt | 99 |
| 2.6.2. Reactogeniteit | 101 |
| 2.6.3. Bijwerkingen | 103 |
| 2.6.4. Ernstige ongunstige gebeurtenis/sterfgevallen/andere significante gebeurtenissen | 108 |
| 2.6.5. Laboratoriumbevindingen | 109 |
| 2.6.6. Veiligheid in speciale populaties | 109 |
| 2.6.7. Veiligheid in verband met geneesmiddelinteracties en andere interacties | 110 |

Evaluatieverslag
 EMA/707383/2020
 Pagina 3/140

| | |
|---|------------|
| 2.6.8. Beëindiging wegens bijwerkingen | 110 |
| 2.6.9. Postmarketingervaring | 110 |
| 2.6.10. Discussie over klinische veiligheid | 111 |
| 2.6.11. Conclusies over de klinische veiligheid | 114 |
| 2.7. Risicobeheerplan | 115 |
| Veiligheidsspecificatie | 115 |
| Geneesmiddelenbewakingsplan | 116 |
| Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten | 116 |
| Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten | 118 |
| Algemene conclusies over het plan voor geneesmiddelenbewaking | 122 |
| Plannen voor werkzaamheidsonderzoeken na toelating | 122 |
| Risicobeperkende maatregelen | 123 |
| Routinematige risicobeperkende maatregelen | 123 |
| Samenvatting van aanvullende risicobeperkende maatregelen | 123 |
| Algemene conclusies over risicobeperkende maatregelen | 126 |
| Samenvatting van het risicobeheerplan | 127 |
| Conclusie over het RMP | 127 |
| 2.8. Geneesmiddelenbewaking | 127 |
| 2.9. Productinformatie | 127 |
| 2.9.1. Gebruikersraadpleging | 127 |
| 2.9.2. Vrijstellingen voor etikettering | 127 |
| 2.9.3. Quick Response (QR)-code | 129 |
| 2.9.4. Extra controle | 129 |
| 3. Balans tussen baten en risico's..... | 130 |
| 3.1. Therapeutische context | 130 |
| 3.1.1. Ziekte of aandoening | 130 |
| 3.1.2. Beschikbare therapieën en onvervulde medische behoefte | 130 |
| 3.1.3. Belangrijkste klinische onderzoeken | 130 |
| 3.2. Gunstige effecten | 131 |
| 3.3. Onzekerheden en beperkingen over gunstige effecten | 132 |
| 3.4. Ongunstige effecten | 132 |
| 3.5. Onzekerheden en beperkingen over ongunstige effecten | 133 |

| | |
|--|---------------------|
| 3.6. Effectentabel | 134 |
| 3.7. Baten-risicobeoordeling en discussie | 135 |
| 3.7.1. Belang van gunstige en ongunstige effecten | 135 |
| 3.7.2. Balans van voordelen en risico's | 136 |
| 3.7.3. Aanvullende overwegingen over de baten-risicoverhouding | 136 |
| 3.8. Conclusies | 138 |
| 4. Aanbevelingen | 139 |

Lijst van afkortingen

AE
nadelige gebeurtenis
AESI
bijwerking van speciaal belang
BDR
geblindeerde gegevensbeoordeling
BLQ
onder het kwantificatieniveau
BMI
body mass index
CD
circulair dichroïsme
CDC
Centers for Disease Control and Prevention (Verenigde Staten)
CGE
Capillaire gelelektroforese
COVID-19
coronavirusziekte 2019
CPP
Kritische procesparameter
CQA
Kritiek kwaliteitskenmerk
CRF
causrapport formulier
CRM
Klinisch referentiemateriaal
CRO
contractonderzoeksorganisatie
MVO
klinisch onderzoeksrapport
CV
curriculum vitae
C&E
Oorzaak- en gevolgmatrix
DCT
tool voor gegevensverzameling
DLS
Dynamische lichtverstrooiing
DMC
data monitoring commissie
DOE
Ontwerp van proeven
DSPC
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfocoline
e-dagboek
elektronisch dagboek
EU
Europese Unie
FIH
eerste-in-mens
FSFV
eerste onderwerp eerste bezoek
GCP
Goede klinische praktijk
GMC
geometrische gemiddelde concentratie
GMF
geometrische gemiddelde vouwstijging
GMR
geometrische gemiddelde verhouding
GMT
geometrische gemiddelde titer
HBc Ab
hepatitis B-kernantilichaam

HBsAg
hepatitis B-oppervlakteantigeen
HBV
hepatitis B-virus
HCS
menselijk herstellend serum
HCV
hepatitis C-virus
HCV
Ab hepatitis C-virus antilichaam
hiv
humaan immunodeficiëntievirus
HPLC-CAD
Krachtige vloeistofchromatografie - geladen aerosoldetector
IA
tussentijdse analyse
ICD
document met geïnformeerde toestemming
ICH
Internationale Raad voor Harmonisatie
ICU
intensive care afdeling
IEC
onafhankelijke ethische commissie
IgG
immunoglobuline G
IgM
immunoglobuline M
IMP
geneesmiddel voor onderzoek
IND
Onderzoeks nieuw medicijn

IPT-C
Controle tijdens het testen
IPT-M
Controle tijdens het testen
IRB
institutionele beoordelingsraad
IRC
interne beoordelingscommissie
IRR
ziekteratio
IRT
interactieve responstechnologie
IVT
in vitro transcriptie
IK WR
interactieve webreactie
LAL
Limulus Amebocyte Lysaat
LC-UV/MS
Vloeistofchromatografie – Ultraviolet / massaspectrometrie
LLOQ
ondergrens van kwantificering
LNP
lipide nanodeeltjes
MCB
Master Cell Bank
MedDRA
Medisch woordenboek voor regelgevende activiteiten
MERS
Midden-Oosten respiratoir syndroom
mRNA
Boodschapper ribonucleïnezuur
modRNA
nucleoside-gemodificeerd messenger ribonucleïnezuur

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 6/140
NAAT
nucleïnezuuramplificatietest
N-binding
SARS-CoV-2 nucleoproteïne binding
NMT
Niet meer dan
NOCH
Normaal werkbereik
NT50
neutraliserende titer 50
NT90
neutraliserende titer 90
NVA
niet-vaccin antigeen
P2 S
SARS-CoV-2 volledige lengte, P2-mutant, prefusie-spike glycoproteïne
PAR
Bewezen acceptabel bereik
(q)PCR
(kwantitatieve) polymerasekettingreactie
PD
protocolafwijking
Ph.Eur.
Europese Farmacopee
PPQ
Kwalificatie van procesprestaties
PRM
Primair referentiemateriaal
prevax
prevaccinatie
PT
voorkeursterm
QA
kwaliteitsverzekering
QA
Kwaliteitskenmerk:
QTL
kwaliteitstolerantielimiet:
RBD
receptor-bindend domein
RCDC
omgekeerde cumulatieve distributiecurve
RDC
gegevens vastleggen op afstand
RNA
ribonucleïnezuur
RP-HPLC
Reverse Phase High Performance Vloeistofchromatografie
RT-PCR
Realtime polymerasekettingreactie
SAE
ernstige bijwerking
SAP
plan voor statistische analyse
SARS
ernstig acuut respiratoir syndroom
SARS-CoV-2
ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2
SIRVA
schouderblessure gerelateerd aan vaccintoediening
SMQ
gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten
SOC
systeem orgaan klasse
Tdap
difterievaccintoxoïde; pertussis vaccin acellulair 3 component; tetanus
vaccin toxoïde

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 7/140
TME
gerichte medische gebeurtenis
TSE
Overdraagbare spongiforme encefalopathie

UFD
Ultrafiltratie/diafiltratie
ons
Verenigde Staten
Vax
vaccinatie
VE
werkzaamheid van het vaccin
WBC
aantal witte bloedcellen
WCB
Werkende celbank
WHO
Wereldgezondheidsorganisatie
WRM
Werkreferentiemateriaal
YOA
leeftijd

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 8/140

1. Achtergrondinformatie over de procedure

1.1. Indiening van het dossier

De aanvrager BioNTech Manufacturing GmbH heeft op 30 november 2020 een aanvraag ingediend voor: vergunning voor het in de handel brengen aan het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor Comirnaty, via de gecentraliseerde procedure die valt onder artikel 3, lid 1, en punt 1 van de bijlage bij Verordening (EG) nr 726/2004. De EMA/CHMP heeft op 23 juli overeenstemming bereikt over de geschiktheid voor de gecentraliseerde procedure 2020.

De aanvrager heeft de volgende indicatie aangevraagd:

"Actieve immunisatie om de ziekte van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus bij individuen te voorkomen 16 jaar en ouder. Het gebruik van het Comirnaty-vaccin moet in overeenstemming zijn met de officiële begeleiding."

De rechtsgrond voor deze aanvraag verwijst naar:

Artikel 8.3 van Richtlijn 2001/83/EG - volledige en onafhankelijke aanvraag.

De ingediende aanvraag bestaat uit administratieve informatie, volledige kwaliteitsgegevens, niet-klinische en klinische gegevens op basis van eigen tests en studies van de aanvrager en/of bibliografische literatuur het vervangen/ondersteunen van bepaalde tests of onderzoeken.

Informatie over pediatrische vereisten

Overeenkomstig artikel 7 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 bevatte de aanvraag een EMA-besluit

P/0480/2020 over de overeenkomst van een plan voor pediatrisch onderzoek (PIP).

Op het moment van indiening van de aanvraag was de PIP P/0480/2020 nog niet voltooid zoals sommige maatregelen werden uitgesteld.

Gelijkenis

Overeenkomstig artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 en artikel 3 van Verordening (EG) nr

847/2000, heeft de aanvrager geen kritisch rapport ingediend over de mogelijke gelijkenis met

geregistreerde weesgeneesmiddelen omdat er geen geregistreerd weesgeneesmiddel is voor een

aandoening die verband houdt met de voorgestelde indicatie.

Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen

De aanvrager heeft verzocht om behandeling van zijn aanvraag voor een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen in:

conform artikel 14-a van bovengenoemde regeling, zoals bedoeld voor de profylaxe

van een levensbedreigende ziekte. Bovendien is het bovengenoemde geneesmiddel bedoeld voor gebruik

in een noodsituatie, als reactie op bedreigingen voor de volksgezondheid die naar behoren zijn erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie

Organisatie en door de Unie.

Status van nieuwe actieve stof

De aanvrager verzocht om de geproduceerde werkzame stof enkelstrongs, 5'-capped messenger RNA

met behulp van een celrvrije in vitro transcriptie van de overeenkomstige DNA-templates, die coderen voor de virale pick

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 9/140

(S)-eiwit van SARS-CoV-2 in het bovengenoemde geneesmiddel dat als een nieuwe werkzame stof moet worden beschouwd stof, aangezien de aanvrager stelt dat het voorheen geen bestanddeel van een geneesmiddel was toegelaten binnen de Europese Unie.

Wetenschappelijk advies

De aanvraag heeft geen wetenschappelijk advies ingewonnen bij het CHMP.

COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

In overeenstemming met hun mandaat volgens het EMA Emerging Health Threats Plan, heeft de ETF de

volgende activiteiten in het kader van deze handelsvergunningaanvraag:

De ETF heeft bevestigd dat zij in aanmerking komt voor de voortschrijdende beoordelingsprocedure op basis van de informatie die is verstrekt door de

aanvrager en stemde in met de start van de voortschrijdende beoordelingsprocedure.

Verder besprak de ETF de overzichten van de beoordelingsrapporten van de (co-)rapporteur en verstrekte:

hun aanbeveling aan het CHMP ter voorbereiding van de schriftelijke goedkeuringsprocedures voor voortschrijdende beoordeling.

De bijbehorende tussentijdse adviezen werden vervolgens goedgekeurd door het CHMP.

Raadpleeg sectie 1.2 voor de exacte stappen die bij de ETF worden genomen.

1.2. Stappen genomen voor de beoordeling van het product 2

De door het CHMP benoemde rapporteur en co-rapporteur waren:

Rapporteur: Filip Josephson

Mederapporteur: Jean-Michel Race

Het CHMP bevestigde de geschiktheid voor de gecentraliseerde procedure op:

23 juli 2020

Bevestiging door ETF op het in aanmerking komen voor de voortschrijdende beoordelingsprocedure op

24 juli 2020

Overeenkomst door ETF om de voortschrijdende beoordelingsprocedure te starten op

25 september 2020

De aanvrager heeft documentatie ingediend als onderdeel van een voortschrijdende beoordeling van:

niet-klinische gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen

05 oktober 2020

De procedure (Rolling Review 1) begon op

06 oktober 2020

Het eerste beoordelingsrapport van de rapporteur is verspreid onder alle CHMP's,

Peer Reviewer en ETF aan

22 oktober 2020

De rapporteurs hebben bijgewerkte gezamenlijke beoordelingsverslagen aan iedereen verspreid

CHMP, Peer Reviewer en ETF aan

28 oktober 2020

ETF-discussies vonden plaats op

29 oktober 2020

Vaststelling van het eerste tussentijds advies over de RR via schriftelijke 24 uur

procedure aan

06 november 2020

De aanvrager heeft documentatie ingediend als onderdeel van een voortschrijdende beoordeling van:

kwaliteitsgegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen

06 november 2020

2 Deze stappen weerspiegelen niet de aanvullende inzendingen die de aanvrager tijdens de actieve beoordelingsfasen heeft gedaan.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 10/140
De procedure (Rolling Review 2) begon op
07 november 2020
Het eerste beoordelingsrapport van de rapporteur is verspreid onder alle CHMP's,
BWP, Peer Reviewer en ETF aan
19 november 2020
BWP buitengewone Adobe-vergadering werd gehouden op
24 november 2020
Bijgewerkt gezamenlijk conceptoverzicht en LoQ opgesteld door Rapporteurs en
verspreid onder CHMP en ETF op
25 november 2020
ETF-discussies vonden plaats op
26 november 2020
Vaststelling van het 2e tussentijds advies voor deze voortschrijdende evaluatie op
30 november 2020
De aanvraag voor de handelsvergunning is formeel ontvangen
door de EMA op
30 november 2020
De procedure begon op
1 december 2020
BWP buitengewone Adobe-vergadering werd gehouden op
15 december 2020
Het eerste beoordelingsrapport van de rapporteur is verspreid onder alle CHMP's,
BWP, peer reviewer en ETF aan
16 december 2020
Het eerste beoordelingsrapport van de co-rapporteur is rondgestuurd aan alle CHMP
leden op
16 december 2020
BWP buitengewone Adobe-bijeenkomst met een mondelinge uitleg door de
aanvrager werd vastgehouden op
16 december 2020
ETF-discussies vonden plaats op
17 december 2020
De rapporteurs hebben het gezamenlijke beoordelingsrapport verspreid onder alle CHMP
leden op
17 december 2020
BWP buitengewone Adobe-vergadering werd gehouden op
18 december 2020
Het PRAC stemde in met het PRAC Assessment Overview and Advice to
CHMP tijdens een buitengewone vergadering op
18 december 2020
CHMP buitengewone Adobe-vergadering werd gehouden op
18 december 2020
De volgende GMP- en GLP-inspecties zijn aangevraagd door het CHMP
en hun resultaat in overweging genomen als onderdeel van de
Kwaliteits-/veiligheids-/werkzaamheidsbeoordeling van het product:
— GMP-inspecties (beoordeling op afstand) van de locaties Wyeth
BioPharma, Andover (fabrikant DS, QC DS, QC DP) en Pfizer
Inc., Chesterfield (QC DP, QC DP), beide gevestigd in de VS, waren:
uitgevoerd tussen 20 november 2020 en 02 december 2020.
De resultaten van de uitgevoerde inspecties werden op 15
december 2020.
15 december 2020
— Een GLP keuring bij een CRO in Duitsland tussen 3 en 6 november
2020. De uitslag van de uitgevoerde keuring is op 6 . gepubliceerd
november 2020.
6 november 2020

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 11/140
Het CHMP, in het licht van de totale ingediende gegevens en de wetenschappelijke
discussie binnen de commissie, positief advies gegeven voor toekenning
een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen aan de Comirnaty op
21 december 2020

2. Wetenschappelijke discussie

2.1. Probleemstelling

2.1.1. Ziekte of aandoening

COVID-19 wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2, een zoönotisch virus dat voor het eerst opdook als een menselijke ziekteverwekker in China en heeft zich snel over de wereld verspreid door overdracht van mens op mens. In december 2019, een longontsteking uitbraak van onbekende oorzaak vond plaats in Wuhan, China. In januari 2020 werd duidelijk dat een nieuw Coronavirus (2019-nCoV) de onderliggende oorzaak was. Begin januari 2020 is de genetische volgorde van de 2019-nCoV beschikbaar kwam voor de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het publiek, en het virus werd gecategoriseerd in de Betacoronavirus-subfamilie. Door sequentieanalyse, de fylogenetische boom onthulde een nauwere relatie met isolaten van het SARS-virus (Severe Acute Respiratory Syndrome) dan met andere coronavirussen die mensen infecteren, waaronder het ademhalingsyndroom in het Midden-Oosten (MERS) coronavirus. SARS-CoV-2-infecties en de daaruit voortvloeiende ziekte COVID-19 hebben zich wereldwijd verspreid, met gevolgen voor een groeiend aantal landen. Op 11 maart 2020 karakteriseerde de WHO de uitbraak van COVID-19 als een: pandemie. Op 1 december 2020 waren er >63 miljoen wereldwijd bevestigde COVID-19-gevallen en > 1,4 miljoen doden, met 191 getroffen landen/regio's.

Op het moment van indiening van deze aanvraag voor het in de handel brengen, blijven de bevestigde gevallen en het sterftecijfer stijgen wereldwijd. De aanhoudende pandemie blijft een grote uitdaging voor de volksgezondheid en de economische stabiliteit wereldwijd.

2.1.2. Epidemiologie en risicofactoren

Elk individu loopt risico op infectie omdat er geen reeds bestaande immuniteit tegen SARS-CoV-2 is.

Na infectie ontwikkelen sommige, maar niet alle individuen beschermende immuniteit in termen van neutralisatie antilichaamreacties en celgemedeerde immuniteit. Het is op dit moment echter niet bekend in welke mate en hoe lang deze bescherming duurt.

Volgens de WHO herstelt 80% van de geïnfecteerde personen zonder ziekenhuiszorg, terwijl 15% ernstigere ziekte ontwikkelen en 5% intensieve zorg nodig heeft.

Toenemende leeftijd en onderliggende medische aandoeningen worden beschouwd als risicofactoren voor het ontwikkelen van ernstige ziekte.

2.1.3. Etiologie en pathogenese

SARS-CoV-2 is een RNA-virus met vier structurele eiwitten. Een daarvan, het Spike-eiwit is een oppervlak eiwit dat het op gastheercellen aanwezige angiotensine-convertering enzym 2 (ACE-2) bindt. Daarom, de Spike-eiwit wordt beschouwd als een relevant antigeen voor de ontwikkeling van vaccins. Het is aangetoond dat antistoffen tegen het Spike-eiwit neutraliseren het virus en voorkomen infectie.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 12/140
2.1.4. Klinische presentatie en diagnose

De presentatie van COVID-19 is over het algemeen met hoesten en koorts, met röntgenfoto's van de borst matglas opaciteiten of fragmentarische schaduwen. Veel patiënten presenteren zich echter zonder koorts of radiografische veranderingen en infecties kunnen asymptomatisch zijn, wat relevant is voor de controle overdragen. Bij symptomatische personen kan ziekteprogressie leiden tot acute ademnood syndroom dat beademing vereist en vervolgens multi-orgaanfalen en overlijden.

Veel voorkomende symptomen bij gehospitaliseerde patiënten (in volgorde van hoogste naar laagste frequentie) zijn koorts, droge hoesten, kortademigheid, vermoeidheid, spierpijn, misselijkheid/braken of diarree, hoofdpijn, zwakte en

rinorroe. Anosmie (verlies van reuk) of ageusie (verlies van smaak) kan het enige symptoom zijn bij ongeveer 3% van de personen die COVID-19 hebben. De Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definieerden COVID-19-symptomen als waaronder 1 of meer van de volgende:

- Koorts
- Nieuwe of toegenomen hoest
- Nieuwe of toegenomen kortademigheid
- Rillingen
- Nieuwe of toegenomen spierpijn
- Nieuw verlies van smaak of geur
- Keelpijn
- Diarree
- Braken
- Vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Verstopte neus of loopneus
- Misselijkheid

Alle leeftijden kunnen de ziekte vertonen, maar met name de sterftecijfers (CFR) zijn verhoogd bij personen >60 jaar. In Italië was de CFR bijvoorbeeld 0,3% bij volwassenen <40 jaar, maar 12,8% in volwassenen van 70 tot 79 jaar en 20,2% bij patiënten ≥80 jaar. Comorbiditeiten zijn ook geassocieerd met verhoogde CFR, waaronder hart- en vaatziekten, diabetes, hypertensie en chronische ziekte van de luchtwegen. Zorgmedewerkers zijn oververtegenwoordigd onder COVID-19-patiënten door: beroepsmatige blootstelling aan geïnfecteerde patiënten.

In de meeste situaties wordt een moleculaire test gebruikt om SARS-CoV-2 te detecteren en infectie te bevestigen. Het omgekeerde transcriptie polymerase kettingreactie (RT-PCR) testmethoden gericht op SARS-CoV-2 viraal RNA zijn: de gouden standaard in vitro-methoden voor het diagnosticeren van vermoedelijke gevallen van COVID-19. Te testen monsters worden met een wattenstaafje uit de neus en/of keel gehaald. Moleculaire methoden die worden gebruikt om een actieve infectie worden meestal uitgevoerd binnen een paar dagen na blootstelling en rond de tijd dat de symptomen kunnen optreden beginnen.

2.1.5. Beheer

De behandeling van COVID-19 heeft zich in de loop van 2020 ontwikkeld en omvat nu antivirale therapie (bijv remdesivir), antilichamen toegediend uit herstellend plasma en hyperimmune immunoglobulinen, ontstekingsremmende middelen zoals dexamethason en statines, gerichte immunomodulerende middelen en anticoagulantia. Deze therapieën hebben een variabele en beperkte impact op de ernst en duur aangetoond van ziekte, met verschillende werkzaamheid afhankelijk van het stadium van de ziekte en de manifestaties van de ziekte. Hoewel de zorg voor personen met COVID-19 is verbeterd met klinische ervaring, blijft er een dringende en onvervulde medische behoefte aan een profylactisch vaccin tijdens de aanhoudende pandemie, zowel voor bescherming van bijzonder kwetsbare groepen en mitigeren van de gevolgen van de pandemie op a bevolkingsniveau, bijv. om een goed functionerend gezondheidzorgsysteem te behouden, en om de sociale en economische gevolgen van de strenge maatregelen die nodig zijn om de verspreiding van het virus te verminderen. Er is momenteel geen goedgekeurd vaccin in de EU voor de preventie van COVID-19.

Over het product:

BNT162b is een mRNA-vaccin ter preventie van COVID-19. Het vaccin is gemaakt van een mRNA dat codeert voor het SARS-CoV-2 spike-glycoproteïne (S) van volledige lengte ingekapseld in lipidenanodeeltjes (LNP's). De De volgorde van het S-eiwit werd gekozen op basis van de volgorde voor het "SARS-CoV-2-isolaat Wuhan-Hu-1", die beschikbaar was toen het programma werd gestart: GenBank: MN908947.3 (compleet genoom) en GenBank: QHD43416.1 (spike-oppervlakte-glycoproteïne). De werkzame stof bestaat uit een enkelstrengs, 5'-capped mRNA dat wordt vertaald in een codon-geoptimaliseerde sequentie die codeert voor het spike-antigeen van SARS-CoV-2. Het RNA bevat gemeenschappelijke structurele elementen geoptimaliseerd voor het mediëren van hoge RNA-stabiliteit en translationele efficiëntie (zie paragraaf 2.2). De LNP's beschermen het RNA tegen afbraak door RNAsen en maken daarna transfectie van gastheerzellen mogelijk intramusculaire (IM) levering.

Het mRNA wordt vertaald in het SARS-CoV-2 S-eiwit in het cytosol van de gastheer cel. Het S-eiwit is dan tot expressie gebracht op het celoppervlak waar het een adaptieve immuunrespons induceert. Het S-eiwit is geïdentificeerd als een doelwit voor neutraliserende antilichamen tegen het virus en wordt daarom beschouwd als een relevante vaccin onderdeel.

Het vaccin, BNT162b2 (30 µg), wordt intramusculair (IM) toegediend in twee doses van 30 µg van het verdunde vaccinoplossing met een tussenpoos van 21 dagen.

Beoogde indicatie: 'Actieve immunisatie ter voorkoming van ziekte COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2-virus, bij personen van 16 jaar en ouder'.

Type toepassing en aspecten van ontwikkeling

De aanvrager heeft verzocht om behandeling van zijn aanvraag voor een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen in: overeenkomstig artikel 14-a van bovengenoemde regeling, op basis van de volgende criteria:

-

De baten-risicoverhouding is positief:

Volgens de aanvrager is er een positieve baten-risicoverhouding voor Comirnaty in de actieve immunisatie om de door SARS-CoV-2 veroorzaakte ziekte COVID-19 te voorkomen, bij personen van 16 jaar en ouder. Dit is gebaseerd op bewijs uit het centrale onderzoek C4591001 (ook wel BNT162-02 genoemd), a Fase 1/2/3, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, observatorblind, dosisebepalingsonderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van SARS-CoV-2 RNA-vaccinkandidaten tegen COVID-19 bij gezonde personen.

De aanvrager verklaarde dat de tot nu toe beschikbare gegevens erop wijzen dat zijn vaccin voor 95 procent werkzaam was en had geen ernstige bijwerkingen, wat aantoont dat het vaccin milde en ernstige vormen van COVID-19.

-

Het is waarschijnlijk dat de aanvrager uitgebreide gegevens kan verstrekken.

De aanvrager is van plan om het lopende cruciale fase 3-onderzoek met deelnemers voort te zetten zoals oorspronkelijk toegewezen voor zo lang mogelijk, om langetermijngegevens te verkrijgen en om voldoende follow-up te garanderen voor ondersteuning een standaard handelsvergunning. In het geval van beschikbaarheid van een COVID-19-vaccin, zal de sponsor: een beroep doen op deelnemers om zo lang mogelijk in het lopende onderzoek te blijven zoals oorspronkelijk gerandomiseerd, idealiter totdat een COVID-19-vaccin volledige wettelijke goedkeuring heeft. In alle gevallen is het de bedoeling om te volgen: deelnemers tot de oorspronkelijk geplande 24 maanden na vaccinatie, ongeacht eventuele deelnemers kiezen om over te stappen van placebo naar actieve vaccinatie. De veiligheid en effectiviteit van COMIRNATY in personen <16 jaar zijn voor deze aanvraag niet vastgesteld. Vier onderzoeken bij pediatrie onderwerpen worden gepland zoals vastgelegd in het plan voor pediatrisch onderzoek. Een onderzoek bij zwangere vrouwen is: ook gepland in de EU. Een post-approval Active Surveillance Safety Study om de veiligheid in de echte wereld te bewaken van Comirnaty (onderzoek C4591010) zal in de EU worden uitgevoerd met behulp van primaire gegevensverzameling die: monitort een cohort van gevaccineerden en evalueert het risico op AESI's. De aanvrager zal ook, niet-interventiestudies (negatieve testopzet) van personen die zich presenteren in het ziekenhuis of op de spoedeisende hulp kamer met symptomen van mogelijke COVID-19 in een echte wereld. Deze onderzoeken zullen het mogelijk maken om de effectiviteit van een vaccin te bepalen in een echte wereld en tegen ernstige ziekten, en in specifieke raciale, etnische en leeftijdsgroepen.

-

Onvervulde medische behoeften zullen worden aangepakt

Volgens de aanvrager is er geen goedgekeurd ander vaccin in de EU of succesvol COVID-19

therapie beschikbaar is in de EU, er bestaat een onvervulde medische behoefte en zal waarschijnlijk hierdoor worden aangepakt vaccin gezien het hoge beschermingsniveau dat werd waargenomen in het klinische hoofdonderzoek.

-

De voordelen voor de volksgezondheid van de onmiddellijke beschikbaarheid wegen zwaarder dan de risico's die inherent zijn aan het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn.

Volgens de aanvrager werd tijdens de finale de werkzaamheid van COMIRNATY ter voorkoming van COVID-19 aangetoond analyse. De waargenomen VE in elke subgroep zoals gedefinieerd door leeftijd, inclusief ouderen ≥ 65 jaar oud, geslacht, ras/etniciteit, land, zwaarlijvige personen en personen met een verhoogd risico als gevolg van comorbiditeiten, was over het algemeen consistent met de effectiviteit van BNT162b2 om gevaccineerden tegen de ziekte te beschermen. Het voordeel van onmiddellijke beschikbaarheid van Comirnaty via voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen is gebaseerd op het feit dat er geen goedgekeurd vaccin of succesvolle COVID-19-therapie beschikbaar is in de Europese Unie. Een effectief vaccin kan de pandemie op dit kritieke moment beïnvloeden en een COVID-19-vaccinatieprogramma die binnenkort wordt geïmplementeerd, kan waarschijnlijk verdere pandemiegolven voorkomen en zo de sterfte aanzienlijk verminderen wegens ziekte.

2.2. Kwaliteitsaspecten

2.2.1. Invoering

Het eindproduct wordt aangeboden als een concentraat voor dispersie voor injectie met 225 µg/0.45 ml (vóór verdunning) BNT162b2 (5'-capped mRNA dat codeert voor SARS-CoV-2 Spike-eiwit van volledige lengte) als werkzame stof (AS).

Andere ingrediënten zijn: ALC-0315 (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexaan-6,1-diyf)bis(2-hexyldecanoaat), ALC-0159 (2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetraeeylacetamide), 1,2-

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 15/40

Distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), cholesterol, kaliumchloride, kaliumdiwaterstof fosfaat, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, sucrose en water voor injecties .

Het product is verkrijgbaar in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber), en een flip-off plastic dop met aluminium afdichting. Verpakkingsgrootte: 195 injectieflacons.

De flacon met meerdere doses (5 doses) wordt bevroren bewaard en moet vóór verdunning worden ontdooid. Na het ontdooien wordt de vaccin moet worden verdund en onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning met 1,8 ml natriumchloride (0,9%) oplossing (niet meegeleverd), bevat één dosis (0,3 ml) 30 microgram COVID-19 mRNA-vaccin (ingebod in lipidenanodeeltjes).

2.2.2. Werkzame stof

Algemene informatie

De werkzame stof bestaat uit een enkelstrengs, 5'-capped mRNA dat wordt vertaald in een codon-geoptimaliseerde sequentie die codeert voor het spike-antigeen van SARS-CoV-2. Het vaccin is gebaseerd op de spike glycoproteïne (S) van SARS-CoV-2. De volgorde is gekozen op basis van de volgorde voor de "Ernstige" acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 isolaat Wuhan-Hu-1". De eiwitsequentie bevat twee proline-mutatie, die zorgt voor een antigeen optimale pre-fusiebevestiging (P2S). Het RNA doet geen uridines bevatten; in plaats van uridine wordt het gemodificeerde N1-methylpseudouridine gebruikt in RNA synthese. De aanvrager zal uitleg geven over het werkingsmechanisme van BNT162b2.

Fabricage, procescontroles en karakterisering

Fabrikanten

De werkzame stof wordt vervaardigd en gecontroleerd door Wyeth BioPharma Division, Andover, Verenigde Staten of door BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Duitsland, en Rentschler BioPharma SE, Laupheim, Duitsland.

Tijdens de procedure kwamen een aantal zaken naar voren met betrekking tot de GMP-status van de fabrikant van de werkzame stof en van de testlocaties van het eindproduct met het oog op vrijgifte.

Deze kwesties werden geclassificeerd als een Groot Bezwaar (MO). Nadat nadere informatie was verkregen van de sites en inspecteurs, werd de MO als opgelost beschouwd.

Vervolgens werden EU GMP-certificaten voor de productie- en testlocaties verkregen. Tot slot, de juiste fabricagevergunningen en GMP-certificaten zijn aanwezig voor alle werkzame stoffen en productieplaatsen voor eindproducten.

Beschrijving van het productieproces en procescontroles

Informatie over het productieproces en procescontroles voor zowel de Andover als de BNT

Er werden productieplaatsen in Mainz & Rentschler ter beschikking gesteld.

Het productieproces van de werkzame stof BNT162b2 omvat vijf grote stappen. Het RNA is gesynthetiseerd uit lineair DNA via een in vitro transcriptie (IVT) stap. De IVT-stap wordt gevolgd door a aantal zuiverings- en filtratiestappen. Ten slotte ondergaat het RNA een laatste filtratie voordat het wordt uitgedeeld en bevroren bewaard.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 16/40

Er werden stroomdiagrammen verstrekt, die de processtappen, procesinvoer en de procescontroles presenteren voor elke stap. Het doel van elke stap in het productieproces wordt voldoende beschreven. De reeksen van wachttijden en procesparameters en routinematige in-procescontroles worden vermeld met: bijbehorende acceptatiecriteria, voor elke stap. Opgemerkt wordt dat niet alle procesparameters worden vermeld, maar dat de lijsten alle kritische en enkele niet-kritieke procesparameters bevatten . Men is het erover eens dat de de belangrijkste procesparameters worden beschreven in het dossier. De aanvrager heeft ermee ingestemd deze te upgraden parameters tot kritische procesparameters (CPP's) en om aanvaardbare bereiken voor deze CPP's op te nemen.

Bijgewerkte informatie is ingediend tijdens de procedure die wijzigingen omvatte van de aanvaardbare bereiken van verschillende procesparameters en de toevoeging van enkele controles. De strategie is: aanvaardbaar bevonden, en de aanvrager zal voor sommigen informatie verstrekken over aanvaardbare marges parameters.

De werkzame stof wordt bewaard tussen -15°C en -25°C. Transport met behulp van een geïsoleerde verzender is: gekwalificeerde en verzendtijd naar productieplaatsen van het eindproduct zijn gedefinieerd. Verzending validatie van het tussenproduct is als aanbeveling overeengekomen.

Het batchnummeringssysteem is voldoende beschreven.

Controle van materialen

Een adequaat overzicht van de grondstoffen en oplossingen die worden gebruikt bij de vervaardiging van de werkzame stof proces is voorzien.

Representatieve analysecertificaten zijn verstrekt. De ingediende informatie ondersteunt de juiste kwaliteit van de grondstoffen. Het wordt aanbevolen dat de aanvrager relevante teststrategieën om te zorgen voor een adequate microbiologische controle van de uitgangsmaterialen (**REC1**) en moet een relevante teststrategie implementeren om ervoor te zorgen dat HEPES (Pfizer) grondstof, opgenomen in: de formuleringbuffer van FP, is vrij van verontreinigende RNasen (**REC2**). De beschrijving van synthese: van 5'cap en de bijbehorende onzuiverheden werden tijdens de procedure gevraagd. De juiste informatie was: gegeven. De aanvrager moet interne analytische methoden voor functionele activiteit implementeren voor vrijgave testen van enzymen die worden gebruikt in het productieproces op alle relevante productieplaatsen, tegen Q1 2021 (**REC3**).

De werkzame stof BNT162b2 wordt vervaardigd door in vitro transcriptie met behulp van een lineaire DNA-template, geproduceerd via plasmide-DNA uit getransformeerde *Escherichia coli*- cellen.

De lineaire DNA-sjabloon maakt geen deel uit van het eindproduct, maar definieert de sequentie van het mRNA-product en daarom is het van fundamenteel belang om te zorgen voor een adequate controle van de werkzame stof. Wijzigingen in de fabricageproces van de lineaire DNA-template (bijv. verandering naar plasmide-gastheer) kan resulteren in a verschillend onzuiverheidsprofiel in de werkzame stof. Aanvullende details over het productieproces en de controlestrategie voor dit uitgangsmateriaal, aanvankelijk slechts kort beschreven, is verstrekt en het dossier zal dienovereenkomstig worden bijgewerkt.

De celbanken die betrokken zijn bij het productieproces van plasmiden worden beschreven. Master celbank (MCB) en werkeelbank (WCB) kwalificatietests worden vermeld. Relevante specificaties zijn ingesteld en gegevens van de huidige MCB en WCB worden verstrekt. De plasmide MCB's en WCB's zijn ingeschreven in een celbank stabiliteitsprogramma. De strategie wordt als adequaat beschouwd, waarbij wordt opgemerkt dat het dossier zal worden bijgewerkt als: gepast. Er wordt een protocol voor de oprichting van toekomstige WCB's verstrekt.

Na fermentatie worden de cellen geoogst en chemisch gelyseerd om het plasmide-DNA te winnen. Na deze lysisstap wordt het circulaire plasmide-DNA gezuiverd. Het circulaire plasmide-DNA wordt gefilterd en opgeslagen bevroren.

De strategie voor het vaststellen van de initiële houdbaarheid wordt onderschreven en de verstrekte gegevens ondersteunen de voorgestelde houdbaarheid. Een lijst van de grondstoffen en andere materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 17/40
lineaire DNA-template wordt verstrekt. Alle gebruikte materialen zijn vrij van dierlijke oorsprong en afkomstig van goedgekeurd leveranciers.

Specificaties voor het circulaire plasmide-DNA en voor de lineaire DNA-template worden gegeven. Proces- en productgerelateerde onzuiverheden, waaronder genomisch DNA van de gastheer cel, RNA, eiwitten, endotoxinen, bioburden en plasmide-isovormen, voor het plasmide-DNA, worden routinematig gekwantificeerd. Het referentiemateriaal is beschreven. Het doorvoeren van eventuele wijzigingen in de vervaardiging van de lineaire DNA-template zou moeten zijn: aangevraagd in een variatieaanvraag.

Controle van kritische stappen en tussenproducten

Procesparameters en tests die worden gebruikt om het proces en de kwaliteit van de werkzame stof te controleren, zijn: mits. De lijst met CPP's is voorzien van overeenkomstige bijgewerkte aanvaardbare bereiken. Er wordt een samenvatting gegeven van de kwaliteitsattributen met de motivering voor de criticiteitstoewijzing. De reden voor classificatie in CQA of QA wordt voor elk attribuut gepresenteerd en lijkt redelijk.

De in-process testmethoden worden gedefinieerd en beschreven in het dossier. Er is aanvullende informatie verstrekt over het bestaande controlesysteem om de productieproces van de werkzame stof met betrekking tot zowel kritische als niet-kritieke operationele parameters en in-process tests. Maatregelen bij overschrijding worden gespecificeerd.

Proces validatie

Het fabricageproces van de werkzame stof BNT162b2 is adequaat gevalideerd. Consistentie in productie is aangetoond op volledige schaal commerciële procesvalidatie/procesprestaties kwalificatiebatches op alle locaties. Alle acceptatiecriteria voor de kritische operationele parameters en acceptatiecriteria voor de in-process tests zijn vervuld, wat aantoont dat het zuiveringsproces produceert consistent werkzame stof van reproduceerbare kwaliteit die voldoet aan de vooraf bepaalde specificatie en acceptatiecriteria tijdens het proces.

In vergelijkbaarheidsonderzoeken werd een afname van de RNA-integriteit waargenomen voor de eerste batches van Process 2 vergeleken met batches van proces 1. Dit wordt verder besproken in de volgende sectie over productie proces ontwikkeling. Na aanpassing van procesparameters voor CTP- en ATP-volumes, RNA-integriteit niveau consistent is en controleer of de volumeaanpassingen voor ATP- en CTP-volumes consistent reproduceerbare resultaten met RNA-integriteitsniveaus die meer lijken op niveaus die zijn bereikt in Verwerk 1 batches. Aangezien de doelvolumes voor ATP en CTP zijn verhoogd, is de bewezen aanvaardbare bereiken (PAR's) bereiken moeten worden aangepast en het dossier moet dienovereenkomstig worden bijgewerkt (**REC8**). De robuustheid van de DNase-digestiestap wordt niet als volledig aangetoond beschouwd, hoewel er is routinematige controle van resterende DNA-onzuiverheden op het niveau van de werkzame stof. Het is bevestigd dat studies om de robuustheid van deze stap te verbeteren aan de gang zijn en deze moeten worden gerapporteerd (**REC7**). De definitieve beoordeling van de indirecte filterkwalificatie, volgens de aanvrager, al beschikbaar en moet worden verstrekt voor evaluatie (**REC6**). Relevante wachttijden en transporttijden zijn gedefinieerd en gevalideerd door geschikte studies. De strategie voor de kwalificatie van de scheepvaart wordt in detail beschreven en houdt rekening met zowel thermisch als mechanisch aspecten van de scheepvaart. De verzendprocedures en configuratie voor het transport van bevroren AS naar de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 18/40
productielocaties voor eindproducten werden gevalideerd om de producttemperatuur binnen de acceptabele, te houden bereik voor een bepaalde duur.

Een transportverificatiestudie is gepland en de resultaten zullen beschikbaar zijn in Q1/2021. De aanbeveling om kwalificatiegegevens van de verzendingsprestaties te verstrekken is overeengekomen (**REC6**).

Ontwikkeling van fabricageprocessen

Veranderingen in procesontwikkeling werden adequaat samengevat. Twee werkzame stofprocessen hebben: is gebruikt tijdens de ontwikkelingsgeschiedenis; Proces 1 (klinisch profiemateriaal) en Proces 2 (commercieel proces). Details over procesverschillen, rechtvaardiging voor het aanbrengen van wijzigingen en resultaten uit een vergelijkbaarheidsonderzoek worden verstrekt. De belangrijkste veranderingen tussen het proces van werkzame stoffen versies werden beschreven in het dossier. Er worden batchanalyseresultaten verstrekt die vergelijkbaarheid aantonen tussen niet-klinische en klinische batches. Aanvullende karakterisering van productgerelateerde soorten en hun relatie tot eindproductspecificaties zal worden verstrekt als een specifieke verplichting. Er werden elektroferogrammen gepresenteerd die overeenkomsten aantoonde in het piekpatroon van RNA-soorten, maar enkele verschillen tussen proces 1 en 2 werden ook opgemerkt. Er kan daarom niet worden geconcludeerd dat identieke soorten worden verkregen door de processen. Het is waarschijnlijk dat de versnipperde soort niet zal leiden tot tot expressie gebrachte eiwitten, vanwege hun verwachte slechte stabiliteit en slechte translationele efficiëntie (zie hieronder). Het gebrek aan experimentele gegevens over het afgeknotte RNA en de tot expressie gebrachte eiwitten staat dit echter niet toe een definitieve conclusie en heeft verdere karakterisering. Daarom aanvullende karakteriseringsgegevens moet nog worden verstrekt als een specifieke verplichting (**SO1**).

Met betrekking tot het 5'-dopuiteinde van de AS, omgekeerde fase hogedrukloei-ofchromatografie-UV en massaspectrometrie (LC-UV/MS) karakterisering bevestigde dat de 5'-capped en uncapped structuren hetzelfde zijn, maar dat er een lichte verschuiving is naar hogere 5'-capping-niveaus in proces 2. Het gerapporteerde kwaliteitskenmerk 'capped-intact RNA' is bedoeld om het aandeel van het RNA weer te geven moleculen in de werkzame stof die een volledig intact molecuul zijn en de 5'-cap hebben. Het is opgevallen dat het afgedekte intacte RNA wordt niet gemeten, maar alleen berekend uit de resultaten van 5'-cap en %RNA integriteitstesten. Daarom kan dit argument alleen de vergelijkbaarheid van proces 2, niet volledig bevestigen versus Proces 1, en verdere karakteriseringsgegevens en onderbouwing van specificaties werden gevraagd. Volgens de aanvrager zal het merendeel van de fragmenten naar verwachting bestaan uit afgeknotte transcripten met inbegrip van het 5'-gebied maar zonder het 3'-gebied en poly(A)staart. De resultaten zijn echter wat aangeeft dat een aanzienlijk deel van korter afgeknot mRNA met zowel cap als poly(A)tail niet in akkoord met deze verklaring. Daarom werd de aanvrager gevraagd om de verkregen resultaten en verklarende discrepantie. Aanvullende karakteriseringsgegevens met behulp van een orthogonale methode met verkleine monsters voor gefragmenteerde soorten werd verstrekt. Voorlopige karakteriseringsgegevens op geïsoleerde gefragmenteerde soorten suggereert dat ze voornamelijk de 5'-cap bevatten maar de poly(A) staart, wat de hypothese ondersteunt dat de meeste fragmenten zouden ontstaan door voortijdige beëindiging in de IVT reactie. De karakteriseringsgegevens worden verzocht te worden aangevuld met analyse van de hoofdpiek van ionenparing RP-HPLC en analyse van andere monsters van proces 1 en geoptimaliseerd proces 2 (**SO1**). De Aanvrager zal elke mogelijke overschatting van poly(A)-staart blijven evalueren en moet karakteriseren fragmenten voor eventuele toekomstige AS- **proceswijzigingen (SO1)**. Verder werd de poly(A)staart van het 3'-uiteinde gekarakteriseerd door LC-UV/MS. Terwijl de resultaten waren aangetoond vergelijkbaar te zijn tussen batches van proces 1 en proces 2, waren er significante verschillen: geïdentificeerd. Zoals verwacht werd poly (A) staarheterogeniteit waargenomen voor zowel proces 1 als proces 2 partijen. Er werden dus kleine verschillen in het poly (A) staartpatroon waargenomen bij het vergelijken van proces 1

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 19/40
en Verwerk 2 AS-batches. De aanvrager legt uit dat de herverdeling waarschijnlijk te wijten is aan het gebruik van een gelineariseerde DNA-plasmide-template in proces 2 in plaats van een PCR-afgeleide DNA-template in proces 1. beide processen, wordt verwacht dat de poly(A)staart lang genoeg is om de stabiliteit van het RNA te garanderen en functioneren in vertaling. Deze verklaring wordt door het CHMP als redelijk beschouwd. De algehele primaire sequentie van de werkzame stof BNT162b2 bleek vergelijkbaar te zijn door: LC/MS/MS-oligonucleotide mapping. Circulair dichroïsme (CD) spectroscopie bevestigde dat de hogere orderstructuur van Process 1 en Process 2 AS batches waren vergelijkbaar. Om de functionaliteit aan te tonen, is de eiwitgrootte na in-vitro-expressie van de werkzame stof BNT162b2 was vastberaden. De tot expressie gebrachte eiwitgroottes bleken vergelijkbaar te zijn tussen proces 1 en Verwerk 2 batches. Er wordt echter om verdere verduidelijking gevraagd en onder meer correlatie met de berekende molecuulgewichten van het intacte SIS2-eiwit moeten worden aangetoond. (**SO1**). Een tweede vergelijkbaarheidsonderzoek werd gepresenteerd om de vergelijkbaarheid in het proces te beoordelen productiefaciliteiten, werden partijen elk van de vestigingen in Andover en BioNTech in het onderzoek betrokken. Bovendien, Process 2-batches, gepland voor klinische levering en voor noodlevering op de Amerikaanse markt en representatieve batches van Proces 1 werden in de vergelijking opgenomen. Concluderend waren de Process 2-batches die op de locaties in Andover en BioNTech werden geproduceerd: aangetoond vergelijkbaar te zijn met betrekking tot identiteit zoals gevolgd door agarosegels en 5'Cap

structuur gekenmerkt door LC-UV en daaropvolgende MS-analyse. Verder is de primaire sequentie en de secundaire structuur bleek vergelijkbaar te zijn voor alle batches van proces 1 en proces 2. meegenomen in de studie. Poly(A)-staartlengte en -verdeling werd onderzocht met RP-HPLC en MS analyse. Alle batches van proces 2 werden vergelijkbaar bevonden, terwijl de batches van proces 1 een iets ander poly(A) staartpatroon.

De tot expressie gebrachte eiwitgrootte na in vitro expressie van de werkzame stof BNT162b2 werd bepaald en de resultaten tenen vergelijkbaarheid tussen partijen aan. De identiteit van de geïdentificeerde bands door WB zijn niet voldoende gemotiveerd en er wordt om nadere verduidelijking gevraagd (**SO1**)

Over het algemeen bevestigen de ingediende gegevens een consistente en vergelijkbare kwaliteit van de batches van proces 2 vervaardigd in de vestigingen van Andover en BioNTech.

Proceskarakteriseringsstudies met behulp van verkleinde modellen van individuele eenheidsbewerkingen, waren: uitgevoerd.

Opgemerkt moet worden dat toekomstige wijzigingen aan een van de procesparameters, ongeacht de classificatie van CPP of niet-CPP, moet worden aangevraagd als wijziging van de voorwaarden van de VHB.

Aanvankelijk werden toevoegingsvolumes voor ATP en CTP geïdentificeerd als niet-CPP's, aangezien beide werden geleverd in theoretische overmaat. Na aanvullende productiecampagnes en aanvullende kleinschalige onderzoeken is het werd aangetoond dat deze volumes beperkend kunnen zijn, en de marges werden aan de bovenkant verbreed. Het is merkte op dat na de aanpassing van deze volumes het percentage RNA-integriteit is toegenomen tot niveaus die consistent zijn met batches van proces 1. Niettemin, aangezien de doelvolumes voor ATP en CTP zijn verhoogd om te voorkomen dat deze nucleotiden snelheidsbeperkend zijn om de percentage RNA-integriteit, moeten de PAR-bereiken worden aangepast en moet het dossier dienovereenkomstig worden bijgewerkt (**REC8**).

De aanvaardbare marges voor CPP's zullen in het dossier worden bijgewerkt.

Een veiligheidsrisico beoordeling voor mogelijke procesgerelateerde onzuiverheden in de werkzame stof proces met betrekking tot patiëntveiligheid werd uitgevoerd. De bronnen van de onzuiverheden zijn voldoende aangepakt.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 20/140

De veiligheidsrisico beoordelingsstrategie omvat een vergelijking van de theoretische worstcaseconcentratie van onzuiverheden, aangenomen dat er geen verwijdering is, tot berekende veiligheidsdrempels. De worst-case niveaus van resterende grondstoffen en reagentia van de BNT162b2 werkzame stof fabricageproces bleken aanzienlijk onder de vooraf bepaalde veiligheidslimieten te liggen. Dit acceptabel wordt bevonden.

Karakteriseren

Analytische karakterisering werd uitgevoerd op de BNT162b2-werkzame stof die in de handel werd geproduceerd schaal. Dit wordt acceptabel gevonden.

De fysisch-chemische karakterisering omvatte primaire structuur, 5' cap-structuur, poly(A)tail en hogere orde structuur evaluatie. De primaire structuur werd bevestigd door het in kaart brengen van oligonucleotiden en de orthogonale methode, RNA-sequencing met behulp van Next Generation Sequencing (NGS)-technologie. De resultaten bevestigd de RNA-sequentie. De 5'-cap en 3' poly A-staart werden bevestigd door twee afzonderlijke LC-UV/MS-methoden. Er werd aangetoond dat de overheersende vorm van het 5'-uiteinde de volledige lengte is nucleotidesequentie met de 5'-Cap. De hogere-ordestructuur van de BNT162b2-mRNA-actieve stof werd gekarakteriseerd in oplossing met behulp van biofysische technieken.

Over het algemeen werden state-of-the-art methoden toegepast voor fysisch-chemische karakterisering en de resultaten bevestigde de verwachte volgorde en kwaliteitskenmerken. Het wordt aanbevolen dat de aanvrager: een uitgebreide beschrijving geven van het vermogen van een specifieke analysemethode om lagere hoeveelheden productgerelateerde onzuiverheid in aanwezigheid van de juiste vorm in de werkzame stof. (**REC9**).

Een onzekerheid in de karakteriseringssectie is dat er geen biologische karakterisering wordt gepresenteerd. In antwoord op vragen tijdens de procedure, heeft de aanvrager toegezegd het dossier bij te werken met de strategie voor de bepaling van de potentie en om relevante functionele testen aan te pakken, waaronder de in vitro expressie (potentie) resultaten en resultaten van de analyse van de tot expressie gebrachte eiwitgrootte voor actieve substantie partij 20Y513C101. Het wordt aanbevolen dat de aanvrager de resultaten en de geschiktheid van de test voor een bepaalde methode die wordt gebruikt voor biologische karakterisering van eiwitexpressie voor de werkzame stof (**REC10**).

Zoals hierboven beschreven, zijn de resultaten van de tot expressie gebrachte eiwitgrootte momenteel niet voldoende bevestigd en a specifieke verplichting is vastgelegd in de voorwaarden van de VHB die hun adequate karakterisering vereisen (**SO1**).

Procesgerelateerde en productgerelateerde onzuiverheden en mogelijke verontreinigingen worden beschreven. EEN aantal batches werd beoordeeld op onzuiverheden, dwz klinisch, eerste noodvoorziening en PPQ batches van beide productielocaties.

De enige productgerelateerde onzuiverheid die wordt aangepakt, is dubbelstrengs RNA, afgeleid van de in vitro transcriptie reactie. Resultaten van de partijen met werkzame stof tonen aan dat het niveau van dubbele streng RNA is laag, acceptabel en consistent.

Naast dubbelstrengs RNA is er afgeknot RNA, ook wel gefragmenteerde soorten genoemd.

Afgeknot RNA wordt weerspiegeld in de AS-specificatie in termen van RNA-integriteit, echter, de karakterisering van BNT162b2 AS is momenteel niet volledig bevonden met betrekking tot een specifieke parameter. Dit is vooral belangrijk gezien het feit dat het huidige AS en het afgewerkte product acceptatiecriteria laten een deel van gefragmenteerde soorten toe. De aanvrager moet verstrekken: aanvullende gegevens om de afgeknotte en gemodificeerde mRNA-soorten die aanwezig zijn in de afgewerkte Product. Relevante eiwit/peptide karakteriseringsgegevens voor overheersende soorten moeten worden verstrekt (**SO1**).

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 21/140

Resterend DNA-template is een procesgerelateerde onzuiverheid die is afgeleid van het toegevoegde gelineariseerde DNA-template op de in vitro transcriptie reactie. Resterende DNA-template wordt gemeten zoals gedefinieerd in de actieve stof specificatie. De niveaus worden gecontroleerd door een specificatielimit die geschikt wordt geacht laag.

De mogelijke verontreinigingen die in deze sectie worden beschreven, zijn endotoxine en bioburden. Aanvaardbare resultaten worden weergegeven voor de Proteinase K-pool, UF-retentaatvoorraad, UF-productpool en de actieve stof, voor alle onderzochte partijen.

Specificatie

De specificaties van de werkzame stof bevatten testen voor uiterlijk (helderheid, kleur (Ph. Eur.)), pH (Ph. Eur.), inhoud (RNA-concentratie) (UV-spectroscopie), identiteit van gecodeerde RNA-sequentie (RT-PCR), RNA-integriteit (capillaire gelelektroforese), 5'-cap (RP-HPLC), poly(A)-staart (ddPCR), residuaal DNA Sjabloon (qPCR), dsRNA (Immunoblot), Bacterieel endotoxine (Ph. Eur.) en Bioburden (Ph. Eur.).

De voorgestelde specificatie voor werkzame stof wordt aanvaardbaar geacht voor autorisatie met betrekking tot: aan de kenmerken die zijn gekozen voor routinematige releasetests. Tijdens de procedure zijn de specificatiegrenzen voor a naar aanleiding van vragen is het aantal attributen aangescherpt.

De lengte van de poly(A)-staarten in de werkzame stof BNT162b2 is belangrijk voor de RNA-stabiliteit en translatie-efficiëntie en hoewel tot nu toe vergelijkbare resultaten zijn gerapporteerd, is de poly(A) staartlengte moet worden opgenomen in de test voor het vrijkomen van de werkzame stof (**SO2**).

De grondgedachte die is gebruikt om de acceptatiecriteria vast te stellen, wordt gedetailleerd beschreven en is gebaseerd op een beperkte dataset representatief voor BNT162b2 werkzame stof vervaardigd op de beoogde commerciële schaal en proces. Uit de beschikbare gegevens zijn mRNA-integriteit, dsRNA en Poly(A)-staartacceptatiecriteria: beschouwd in verband met batches die worden gebruikt in klinische onderzoeken en met de aangeoondde fabricage vermogen en moeten zo nodig opnieuw worden beoordeeld en herzien als er meer gegevens beschikbaar komen (**SO2**).

Potentietesten maken geen deel uit van de controle van de werkzame stof, maar worden in plaats daarvan op het niveau uitgevoerd van het testen van het eindproduct. Gezien de aard van dit product, wordt de aanpak onderschreven door: het CHMP.

analytische methodes

Alle analysemethoden die worden gebruikt voor het testen van de werkzame stof worden voldoende beschreven in het dossier.

De volgende tests worden uitgevoerd in overeenstemming met de Ph Eur-hoofdstukken: helderheid (Ph Eur 2.2.1), kleur (Ph Eur 2.2.2), pH (Ph Eur 2.2.3), bacteriële endotoxinen (Ph Eur 2.6.14) en bioburden (Ph Eur 2.6.12).

Alle niet-compendiale analysemethoden zijn voldoende beschreven. Deze analytische methoden waren: voldoende gevalideerd tegen de parameters gepresenteerd in ICH Q2(R1).

De technische procedure voor de kwantificering van de poly(A)-staart wordt over het algemeen als voldoende beschouwd beschreven, maar de geschiktheid van deze methode voor het beoogde doel moet nog worden bevestigd (**SO2**).

Batchanalyse

Batchresultaten worden gepresenteerd voor batches met werkzame stoffen die worden gebruikt voor niet-klinische toxicologie, klinische onderzoeken,

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 22/40

Over het algemeen tonen de resultaten die zijn verkregen met behulp van het commerciële proces (proces 2) batch tot batch aan consistentie op enkele uitzonderingen na.

Referentiematerialen

De huidige referentiestandaard wordt het Clinical Reference Material (CRM) genoemd, een stabiliteit protocol wordt verstrekt. De aanvrager heeft ermee ingestemd om aanvullende informatie te verstrekken, zoals een protocol over: voorbereiding en kwalificatie op het toekomstige referentiemateriaal, zoals gevraagd (**REC12**) .

In de toekomst zal een tweeledig systeem voor toekomstig commercieel referentiemateriaal worden geïmplementeerd, een primaire referentiemateriaal (PRM) en een eerste werkreferentiemateriaal (WRM) worden opgesteld voor de referentiemateriaal van de werkzame stof.

Container sluiting

De informatie over het containersluitingssysteem is acceptabel. Naleving van Ph. Eur. is geweest geverifieerd.

Stabiliteit

Op basis van de gepresenteerde beperkte stabiliteitsgegevens kan een houdbaarheid bij -20 ± 5°C worden goedgekeurd voor de actieve stof bij opslag in het commerciële sluitingssysteem voor containers. Het stabiliteitsprogramma is ontworpen: ICH-richtlijnen te volgen. De gebruikte testmethoden zijn stabiliteitsindicatie. Gegevens van de sites Andover, Mainz, Rentschler zijn inbegrepen.

Opgemerkt wordt dat de aanvrager verklaart dat er momenteel tests worden uitgevoerd op de klinische batches en dat de dossier zal worden bijgewerkt met gegevens voor deze batches, evenals eventuele nieuwe gegevens die beschikbaar zijn voor de primaire proces validatie batches. Er zijn thermische cyclische onderzoeken gestart en er is minimaal één proces validatiebatch zal in de toekomst worden onderworpen aan fotostabiliteitsonderzoeken.

Op basis van de gepresenteerde stabiliteitsgegevens kan een houdbaarheid bij -20 ± 5°C worden goedgekeurd voor de actieve stof bij opslag in het commerciële sluitingssysteem voor containers.

2.2.3. Afgewerkt geneesmiddel

Beschrijving van het product en farmaceutische ontwikkeling

Het BNT162b2 eindproduct (FP) wordt geleverd als een conserveermiddelvrij, multidoseringsconcentraat van 5 doses te verdunnen voorafgaand aan intramusculaire injectie. Het eindproduct is een steriele dispersie van RNA- met lipidenanodeeltjes (LNP's) in waterige cryoprotectantbuffer.

Elke injectieflacon, die 0,45 ml van het eindproduct met een pH van 6,9 - 7,9 bevat, is ontworpen om in totaal 5 doses na verdunning door toevoeging van 1,8 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing tot een totaal volume van 2,25 ml. Elke dosis bevat 30 µg RNA in 0,3 ml.

Het overvullen van de injectieflacon is nodig om ervoor te zorgen dat de volledige vijf doses uit de multidosis kunnen worden verwijderd injectieflacon na verdunning en correct toegediend, rekening houdend met mogelijk productverlies tijdens deze verdunnings- en toedieningsstappen. De rechtvaardiging voor de overvulling wordt voldoende besproken en aanvaardbaar geacht. De ontwikkelingsgegevens van de aanvrager en het testen van het eindproduct bevestigen dat: 5 doses kunnen consistent uit de injectieflacon worden geëxtraheerd en na verdunning worden afgeleverd.

Het eindproduct wordt geleverd in een glazen injectieflacon van 2 ml verzegeld met een broombutylrubberen stop en een aluminium afdichting met flip-off plastic dop.

De volledige lijst van hulpstoffen staat hierboven vermeld in rubriek 2.2.1; ALC-0315 en ALC-0159 (functionele lipiden), DSPC en cholesterol (structurele lipiden), kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffsulfaat, natrium

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 23/40

chloride en dinatriumfosfaatdihydraat (buffercomponenten), sucrose (cryoprotectant) en water voor injecties.

Alle hulpstoffen behalve de functionele lipiden ALC-0315 en ALC-0159 en het structurele lipide DSPC voldoen met Ph. Eur. De functionele lipidehulpstoffen ALC-0315 en ALC-0159 zijn geclassificeerd als nieuwe hulpstoffen. Zowel de structurele lipiden DSPC als cholesterol worden gebruikt in verschillende reeds goedgekeurde eindproducten. EEN Er is een rechtvaardiging gegeven waarom DSPC niet als een nieuwe hulpstof wordt beschouwd. DSPC wordt gebruikt als onderdeel van de LNP voor het door de EU goedgekeurde eindproduct Onpatro dat intraveneus wordt toegediend in a veel hogere dosis dan de intramusculaire dosis voor dit product. Aanvullend; DOPC, een structureel verwant lipide, is aanwezig in eindproducten die in de EU zijn goedgekeurd voor intramusculaire toediening. Het was concludeerde daarom dat het informatieniveau dat aan DSPC wordt verstrekt, in overeenstemming is met de vereisten voor: een bekende hulpstof zijn voldoende en naar behoren gemotiveerd.

De componenten van de injectieflacon, stop en verzegeling voldoen aan de toepasselijke Ph. Eur. monografieën voor primaire containers en sluitingen.

ontwikkeling van de formulering

De paragraaf over formuleringontwikkeling beschrijft en rechtvaardigt de gekozen formulering en is: voldoende uitgebreid.

De formuleringontwikkelingsstudies van de RNA-bevattende lipide-nanodeeltjes zijn grondig onderzocht beschreven. De LNP's bestaan uit vier lipiden, elk met een functioneel of structureel doel, de gevormde RNA-bevattende LNP's zijn vaste deeltjes. Bovendien tonen de verzamelde batchgegevens tot nu toe: consistente productie van lipidenanodeeltjes, zowel wat betreft grootte als polydispersiteit.

Aan lipiden gerelateerde onzuiverheden zijn in het eindproduct geïdentificeerd en gekarakteriseerd. Een onderzoek is gestart en loopt nog om mogelijke onderliggende oorzaken te beoordelen en te beoordelen. De uitkomst van het onderzoek wordt verstrekt (SO2).

Visuele deeltjes zijn af en toe waargenomen in batches eindproducten. Karakteriseren gegevens zijn gepresenteerd en de controlestrategie is besproken. De gegevens tonen aan dat de deeltjes bestaan uit componenten van de formulering van het eindproduct. Een 100% visuele inspectie wordt uitgevoerd tijdens de productie en het automatische inspectiesysteem wordt bijgewerkt naar: de inspectie verbeteren. Routinematige release- of routinematige stabiliteitsgegevens geven aan dat de neiging van de vorming van deeltjes na opslag is laag. Als deeltjes worden waargenomen in het verdunde vaccin, moet de injectieflacon: worden weggegooid.

Nieuwe hulpstoffen

Twee nieuwe hulpstoffen zijn opgenomen in het eindproduct, de kationische lipide ALC-0315 en de GePEGyleerd lipide ALC-0159. Er wordt beperkte informatie over de nieuwe hulpstoffen verstrekt.

ALC-0315 (kationisch lipide)

De nieuwe hulpstof ALC-0315 is een kationisch lipide dat een tertiair amine en twee estergroepen bevat, ((4-hydroxybutyl)azaaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat).

Afbeelding 1 ALC-0315-structuur

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 24/40

Een korte beschrijving van de chemische synthese wordt gegeven. De leveranciers worden gedefinieerd in het dossier. EEN vergelijkbaar productieproces wordt gebruikt voor ALC-0315 in klinische en commerciële eindproducten partijen.

Om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en te zorgen voor uitgebreide kwaliteitscontrole en batch-to-batch consistentie gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, moet de aanvrager aanvullende informatie over het syntheseproces en de controlestrategie voor de hulpstof ALC-0315. (**SO4**)

De voorgestelde specificatie wordt op basis van de beschikbare gegevens als acceptabel beschouwd. Echter, extra informatie met betrekking tot specificaties die moeten worden verstrekt (**SO4**) .

Stabiliteitsgegevens van één leverancier geven aan dat ALC-0315 stabiel is indien bewaard bij de aanbevolen opslag condities. Bovendien is de hulpstof stabiel bij kamertemperatuur, geschikt voor gebruik in verdere fabricage stappen. Stabiliteitsgegevens van één leverancier worden als representatief beschouwd voor lipiden van een andere leverancier.

Aan lipiden gerelateerde onzuiverheden zijn waargenomen in enkele recent vervaardigde batches eindproducten, gecorreleerd met ALC-0315 lipidenbatches. De kwaliteit van de hulpstof ALC-0315 wordt als acceptabel beschouwd op basis van de beschikbare gegevens op voorwaarde dat specifieke onzuiverheden in het eindproduct verder worden geëvalueerd (**SO2**).

ALC-0159 (PEGyleerd lipide)

De nieuwe hulpstof ALC-0159 is een gePEGyleerd lipide, 2 [(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-

ditradecylacetamide.

Figuur 2 ALC-0159 structuur

Een korte beschrijving van de chemische synthese wordt gegeven.

De leveranciers worden gedefinieerd in het dossier. Dezelfde leverancier werd gebruikt tijdens de ontwikkeling voor klinische fase 1, 2 en 3 onderzoeken. Dezelfde synthetische route werd gebruikt voor ALC-0159 tijdens de ontwikkeling van het eindproduct.

Om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en te zorgen voor uitgebreide kwaliteitscontrole en batch-to-batch consistentie gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, wordt de aanvrager verzocht om: aanvullende informatie over het syntheseproces en de controlestrategie voor de hulpstof ALC-0159. (SO5)

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 25/40

De voorgestelde specificatie wordt op basis van beschikbare gegevens als acceptabel beschouwd. Om echter de onzuiverheidsbeheersingsstrategie verbeteren en batch-tot-batch-consistentie van het eindproduct garanderen, er zijn aanvullende informatie over specificaties die moeten worden verstrekt (SO5).

Stabiliteitsgegevens geven aan dat ALC-0159 stabiel is bij opslag onder de aanbevolen bewaarcondities.

Ontwikkeling van fabricageprocessen

De ontwikkelingsgeschiedenis van het eindproduct is voldoende beschreven. Het proces is geweest overgebracht naar commerciële faciliteiten voor de vervaardiging van later klinisch materiaal, noodvoorziening en commerciële levering. Er is een label met de genealogie en het gebruik van eindproducten verstrekt.

De aanvrager stelt dat vergelijkbaarheid wordt aangetoond in een stapsgewijze aanpak door een combinatie van relasetests en uitgebreide karakteriseringsmethoden. Men is het erover eens dat de vergelijkbaarheid was voldoende aangetoond met slechts kleine verschillen opgemerkt.

Geef tijdens de huidige regelgevingsprocedure testresultaten vrij van een aantal recent vervaardigde GMP-batches werden gepresenteerd. De vrijgegeven gegevens voor de GMP-batches worden vergeleken met de klinische loten als ook op de resultaten van de noodvoorradeloten. Men is het erover eens dat de geconstateerde verschillen zijn weinig en gering voor alle tests die zijn opgenomen in de FP-specificatie en die vergelijkbaarheid is: voldoende aangetoond met inachtneming van de nader omschreven specifieke verplichtingen, voor de geteste attributen en gezien de pandemische situatie. Daarnaast wordt de vergelijking verder uitgebreid met extra karakteriseringstesten op toekomstige batches van het eindproduct. De aanvrager heeft bevestigd dat testen zal worden uitgevoerd volgens het overeengekomen protocol voor vergelijkbaarheid van het eindproduct en de resultaten worden ingediend in het kader van een specifieke verplichting (SO3).

Er zal een gelijktijdige validatiebenadering worden gebruikt vanwege de dringende behoefte aan dit product en de pandemische situatie. De grondgedachte voor deze aanpak is gedocumenteerd en is overeengekomen. Dit gelijktijdige benadering vereist dat tussentijdse rapporten worden gedocumenteerd voor elke afzonderlijke validatie. Een Per vestiging wordt een totaalrapport opgesteld dat alle evaluaties samenvat en een vergelijkbaarheid bevat beoordeling van de gegevens van alle vervaardigde batches. Tot slot zal een eindrapport gekoppeld aan dit plan worden geschreven die alle bevindingen uit de verschillende validatierapporten samenvat. Procesvalidatie (PPQ) voor commerciële schaal werden batches gestart en werd een samenvattend rapport van één PPQ-validatiebatch mits.

Samengevat, aangezien een aanvaardbaar validatieprogramma in de commerciële faciliteit is vastgesteld, en een samenvattend rapport van één PPQ-validatiebatch werd verstrekt, de informatie over: procesvalidatie wordt als acceptabel beschouwd, behoudens de overeengekomen specifieke verplichting die de vergunninghouder aanvullende validatiegegevens moeten leveren (SO3).

De ontwikkeling van het productieproces wordt uitgebreid beschreven, en kritisch proces parameters zijn gedefinieerd. Proceskarakteriseringsstudies met behulp van verkleinde modellen van individuele eenheden operaties, werden uitgevoerd.

Algemene controlestrategie werd gepresenteerd, maar sommige parameters en bereiken kunnen worden bijgewerkt na PPQ en aanvullende karakteriseringsstudies voltooid. Wat betreft de beoordeling van de algehele controlestrategie, a volledige set gegevens en informatie nodig is, zal dit document worden beoordeeld wanneer het definitief is. Een tijd-met de aanvrager is een plan voor het aanleveren van de definitieve dataset overeengekomen (SO3).

De analytische teststrategie van het eindproduct is tijdens de ontwikkeling veranderd en deze veranderingen zijn beschreven. Er zijn overbruggingsonderzoeken uitgevoerd voor analytische tests die: zijn veranderd of vervangen (subvisibele partikels, identiteit van gecodeerde RNA-sequentie en RNA-integriteit). Dit wordt acceptabel gevonden.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 26/40

Container sluiting systeem

De ontwikkeling van het containersluitingssysteem komt voldoende aan bod. De primaire verpakking is: samengesteld uit glazen injectieflacon en rubberen stop en voldoen aan de compendial-eisen van Ph. EUR.

Er zijn gecontroleerde extractieonderzoeken uitgevoerd op de broombutylrubberen stop. De sollicitant zal de bijgewerkte resultaten van het onderzoek naar uitloegbare stoffen ter beoordeling verstrekken. (REC13)

Microbiologische kenmerken

Er zijn integriteitstests voor de sluiting van de container uitgevoerd om aan te tonen dat de sluiting van de 2 ml-container presentatie is een integraal onderdeel.

Om de controlestrategie te verbeteren, moet de vergunninghouder validatieresultaten van alternatieve steriliteitstest dwz snelle steriliteitstest voor beoordeling vóór implementatie (REC14).

Compatibiliteit

De beschreven onderzoeken zijn uitgevoerd om de fysisch-chemische stabiliteit van de FP na verdunning te beoordelen met 0,9% natriumchloride-oplossing in de originele glazen injectieflacon en ook met veelgebruikte in de handel; beschikbare toedieningscomponenten en het gebruik van de slechtste omstandigheden voor dosering en toediening in de klinische setting. De ontdooide bewaartijd (in gebruiksperiode) van onverdund eindproduct is gedefinieerd als 5 dagen bij 2-8 °C en 2 uur bij maximaal 30 °C.

De gepresenteerde resultaten ondersteunen de fysisch-chemische stabiliteit van FP verdund in 0,9% natriumchloride-oplossing voor tot 24 uur bij omgevings- of gekoelde temperaturen (2-30°C) na een in gebruik ontdooide bewaartijd tot 5 dagen bij 2-8 °C en 2 uur bij 30 °C.

Compatibiliteit met doseringscomponenten (spuiten en naalden) is vastgesteld voor maximaal 6 uur.

Verder is er een microbiologisch onderzoek naar de in-use hold time uitgevoerd door middel van een challenge-test, waaronder vijf compendiale micro-organismen. Er werd geen significante groei (>0,5log10 vanaf het startpunt) waargenomen voor elk van de micro-organismen binnen 12 uur na inoculatie met opslag bij 20-25°C van verdund FP in 0,9% natriumchloride-oplossing. Daarom, op basis van de resultaten van de microbiologische in-use hold tijdstudie, wordt de voorgestelde gebruiksperiode van maximaal 6 uur bij omgevingstemperaturen overeengekomen, zoals: weergegeven in de productinformatie. Verder wordt door de aanvrager ook gesteld dat de in-use periode is in lijn met het WHO-beleid inzake het gebruik van geopende flacons met meerdere doses vaccin (WHO-beleid Verklaring: Beleid voor multidose flacons (MDVP) – behandeling van flacons met meerdere doses vaccin na opening, rev 2014).

De verenigbaarheid van het eindproduct wordt acceptabel aangetoond door de verdunning en toediening simulatiestudies uitgevoerd.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 27/40

Vervaardiging van de product- en procescontroles

Het eindproduct wordt in batch vrijgegeven door Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, België of BioNTech Fabricage GmbH, Mainz, Duitsland. De GMP-status van de productie- en testlocaties van de eindproduct zijn bevestigd.

Het productieproces van het eindproduct omvat de volgende hoofdstappen: werkzame stof ontdoen en verdunnen, LNP vorming en stabilisatie, bufferuitwisseling, concentratie en filtratie, concentratieaanpassing en toevoeging van cryoprotectant, steriele filtratie, aseptische vulling, visueel inspectie, etikettering, bevriezing en opslag. Kritische productiestappen worden besproken en relevante informatie procescontroles worden toegepast.

Dossier moet worden bijgewerkt om meer details te geven over het vergroten van de batchgrootte, inclusief het bereik van AS gebruikte zak en batches, configuratie van filters, gebruikte filteroppervlakken en procescontroles (REC14). De het ontbreken van een test voor residuen wordt als acceptabel beschouwd.

Verzending validatie

Deze sectie geeft een samenvatting van de kwalificatie van het verzendproces voor transport van BNT162b2 eindproduct door passieve thermische verzendcontainers voor lucht- en wegvervoer op temperatuur omstandigheden van -90 tot -60 °C van de productie- en verpakingslocatie van het eindproduct naar de doseerlocaties in de EU.

Korte perioden buiten de beoogde normale transportconditie van -90 tot -60 °C tijdens

transport en op distributielocaties zijn gedefinieerd.

Het verzendtemperatuurbereik van -90 tot -60 °C is gebaseerd op beschikbare stabiliteitsgegevens.

Tijdens het transport is één ontdooi- en opnieuw vriescyclus toegestaan. Tijd tijdens transport uit de bedoeld opslag- en transporttemperatuurbereik (-90 tot -60 °C) zonder ontdooiing is toegestaan voor gespecificeerde

tijden en voorwaarden voor meerdere overdrachten en herverdeling tijdens verzending met daaropvolgende opnieuw invriezen tot -90 tot -60 °C tussen de transfers. De vergoedingen voor temperatuurexcursies worden ondersteund door: gegevens.

De geselecteerde verzendmethoden omvatten verzendcontainers die zijn ontworpen om de producttemperatuur te handhaven

door een combinatie van isolatie en droogijs. De aanvrager heeft eerdere ervaring met deze passieve thermische transporten en heeft aangetoond dat ze het temperatuurbereik van -90 tot -60 °C behouden tijdens productverzendingen, inclusief kleine vertragingen bij verzending en korte blootstelling aan extreme temperaturen die af en toe worden waargenomen tijdens verzending en verwerking.

Alle zendingen worden continu gemonitord met behulp van temperatuurdataloggers.

De algemene kwalificatiestrategie hield rekening met zowel thermische als mechanische aspecten van verzending in

passief thermisch transport, ondersteund door operationele kwalificatie en prestatiekwalificatie

testen. Er is een samenvatting gegeven van de strategie voor de kwalificatie van de scheepvaart.

Voor het passieve thermische transport is de kwalificatie gericht op het vermogen van het passieve systeem om: handhaaf de vereiste temperaturen met gespecificeerde faseovergangsmaterialen of droogijs bij blootstelling aan omgevingstemperatuurprofielen voor het worstcaseseizoen. Deze onderzoeken worden uitgevoerd in het laboratorium kamers om de zomer te simuleren als worst-case omgevingsprofielen.

Een gesimuleerd distributieonderzoek toonde de integriteit van het eindproduct en de verpakking aan na blootstelling aan: gesimuleerde distributiegevaaromstandigheden, volgens de duur beschreven in het ergste geval verlengd transportsroken.

Resultaten van thermische kwalificatie voldoen aan gespecificeerde acceptatiecriteria en ondersteunen zendingen van: BNT162b2 afgewerkt product met behulp van de passieve thermische transportcontainers, hetzij direct, hetzij

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 28/140

via gekwalificeerde distributiecentra. Kwalificatie van passieve thermische transportprestaties en de gesimuleerde verzendingsstudie de impacttests van het eindproduct zijn uitgevoerd om de verzending te voltooien kwalificatie die zowel thermische als mechanische aspecten van de scheepvaart beoordeelt. Procesparameters voor opslag en verzending worden acceptabel bevonden.

Media vult

Er zijn mediavullingen uitgevoerd voor de afvulling om het aseptische vulproces te valideren en werden ingelopen volgens richtlijnen. Er zijn resultaten geleverd van drie opeenvolgende simulatiestudies en gaf bevredigende resultaten zonder enige besmette eenheden. Resultaten voor de mediavulling dekken het maximum processtijd voor de vervaardiging van het eindproduct en simulatie van de worstcaseproductie voorwaarden. De validatie van de mediavulling toonde aan dat aseptische omstandigheden worden gehandhaafd tijdens de vulproces. Voor de vullijn wordt de maximale tijd vastgesteld na voltooiing van het vullen van media kwalificatie studies. Dit wordt acceptabel gevonden.

Verificatie van in-proces testmethoden

Gegevens over de verificatie van in-proces testmethoden waren in behandeling ten tijde van de huidige regelgeving procedure en moet worden verstrekt tijdens het tweede kwartaal van 2021 (**REC15**).

Wachttijden

Er zijn wachttijden vastgesteld. Opgemerkt wordt dat elke wijziging van deze sectie moet worden ingediend bij:

het Agentschap via een wijzigingsaanvraag.

Procesvalidatieplan

Er is een FP-procesvalidatieplan opgesteld.

Er zal een gelijktijdige validatiebenadering worden gebruikt vanwege de dringende behoefte aan dit product en de pandemische situatie. De reden voor deze aanpak is gedocumenteerd. Deze gelijktijdige benadering vereist dat tussentijdse rapporten worden gedocumenteerd voor elke afzonderlijke validatie. Een algemeen rapport per site zal worden samengesteld die alle evaluaties samenvat en een vergelijkbaarheidsbeoordeling van de gegevens bevat van alle geproduceerde batches. Tot slot zal een aan dit plan gekoppeld eindrapport worden geschreven dat: vat alle bevindingen uit de verschillende validatierapporten samen.

In het dossier wordt beschreven dat PPQ-batches op commerciële schaal in december 2020 zullen worden vervaardigd tot januari 2021 en de aanvrager heeft een procesvalidatieplan ingediend. Om de . te bevestigen consistentie van het productieproces van het eindproduct, moet de aanvrager aanvullende informatie verstrekken: validatiegegevens, tegen maart 2021. (**SO3**)

Filtervalidatie

Er is acceptabele informatie verstrekt tijdens de procedure voor filtervalidatie over de gebruikte filters voor steriele filtratie, met een beschrijving van het materiaal, de poriegrootte en het oppervlak. Alle studieresultaten voldeden aan de vooraf bepaalde acceptatiecriteria en de studies voor microbiële retentie, membraancompatibiliteit, extraheerbare stoffen en integriteitstestbepaling hebben aangetoond dat de filters geschikt zijn voor: steriele filtratie van het eindproduct. Bovendien heeft de aanvrager verduidelijkt dat het filter dat wordt gebruikt voor: bioburden reductie is identiek aan de filters die gebruikt worden voor steriele filtratie.

De vergunninghouder moet de resultaten voor beoordeling van de filtervalidatie verstrekken zodra deze zijn beschikbaar (**REC23**).

Controle van hulpstoffen

ALC-0315 en ALC-0159 zijn nieuwe hulpstoffen, niet eerder gebruikt in een goedgekeurd eindproduct binnen de EU. Aanvullende informatie wordt afzonderlijk verstrekt in rubriek A.3 van het dossier.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 29/140

DSPC is een niet-compendiale hulpstof die voldoende wordt gecontroleerd door een interne specificatie.

Cholesterol wordt volgens de Ph. Eur. monografie met aanvullende tests voor

resterende oplosmiddelen en microbiële besmetting.

De andere hulpstoffen (sucrose, natriumchloride, kaliumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat,

kaliumdewaterstofosfaat en water voor injectie) worden gecontroleerd volgens de respectievelijke Ph.

EUR. monografie.

De technische hulpstoffen ethanol en citraatbuffer worden gecontroleerd volgens Ph. Eur. normen en voor HEPES en EDTA wordt verwezen naar de werkzame stof.

Productspecificatie

De release- en stabiliteitstestspecificaties voor het BNT162b2 eindproduct omvatten tests voor:

Uiterlijk (visueel), uiterlijk (zichtbare deeltjes), subzichtbare deeltjes (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.),

Osmolaliteit (osmometrie), LNP-grootte (dynamische lichtverstrooiing), LNP-polydispersiteit (dynamisch licht

Verstrooiing), RNA-inkapseling (Fluorescentie-assay), RNA-gehalte (Fluorescentie-assay), ALC-0315

inhoud (HPLC-CAD), ALC-0159 inhoud (HPLC-CAD), DSPC inhoud (HPLC-CAD), cholesterolgehalte

(HPLC-CAD), extraheerbaar volume (Ph. Eur.), Lipid-identiteiten (HPLC-CAD), Identiteit van gecodeerd RNA

sequentie (RT-PCR), potentie / in vitro expressie (celgebaseerde flowcytometrie), RNA-integriteit (capillaire

gelelektroforese), bacterieel endotoxine (Ph. Eur.), steriliteit (Ph. Eur.) en integriteit van containersluiting

(kleurstof inval). Voor alle kwaliteitsattributen die op stabiliteit zijn getest, behalve voor RNA-integriteit, geldt de acceptatie

criteriën voor afgifte en stabiliteitstests gedurende de houdbaarheid zijn hetzelfde.

Het specificatiedocument voor het eindproduct in paragraaf 3.2.P.5.1 van het dossier bevat een:

uitgebreid panel van relevante tests samen met bijbehorende acceptatiecriteria.

Met uitzondering van osmolaliteit, volume van injecties in containers, HPLC-CAD (lipid identities) en

RT-PCR (identiteit van gecodeerde RNA-sequentie), die alleen worden uitgevoerd bij FP-afgifte, alle andere

analytische procedures worden uitgevoerd bij afgifte- en stabiliteitsonderzoeken voor het eindproduct. Het wordt vermeld door

de aanvrager dat de acceptatiecriteria voor stabiliteit tijdens de houdbaarheid dezelfde zijn als de

acceptatiecriteria gebruikt voor lotrijgave.

Tijdens de

procedure (dwz de LNP-grootte, polydispersiteit, RNA-inkapseling, in-vitro-expressie en RNA-integriteit).

De acceptatiecriteria zijn aangescherpt.

Voor potentie, RNA-integriteit, RNA-inkapseling, lipidegehalte en polydispersiteitsindex, de acceptatie:

criteriën zullen in het tweede kwartaal van 2021 opnieuw worden beoordeeld om een consistente productkwaliteit te garanderen door:

aanvullende informatie om de controlestrategie te verbeteren. Dit wordt acceptabel bevonden onder voorbehoud van een specifieke

verplichting. (**SO2**)

De injectieflacon bevat een overvulling om ervoor te zorgen dat het volledige benodigde volume (5 doses) kan worden afgegeven na verdunning en toediening in overeenstemming met de productinformatie. Het eindproduct specificatie omvat een test om te bevestigen dat het extraheerbare volume uit de injectieflacon 5 doses bevat. Gedurende de procedure die de aanvrager voorstelde om de productinformatie en gebruiksaanwijzing bij te werken om: geven aan dat tot 6 doses uit de injectieflacon kunnen worden afgegeven. Deze voorgestelde wijziging van het product informatie werd niet aanvaardbaar geacht omdat er geen ondersteunende gegevens werden verstrekt om aan te tonen dat 6 doses kunnen consequent worden geëxtraheerd. Om een dergelijke wijziging in de productinformatie te ondersteunen, variatie moet worden ingediend om de specificatielimieten voor extraheerbaar volume bij te werken, ondersteund door: geschikte farmaceutische ontwikkelingsgegevens ter ondersteuning van de claim van 6 doses (**REC21**). Er werd een risico-evaluatie met betrekking tot het risico van onzuiverheden van N-nitrosamines verstrekt, met de conclusie dat er: geen risico op de aanwezigheid van nitrosaminen in het eindproduct rekening houdend met de actieve

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 30/140

stof, de formulering van het eindproduct en de primaire verpakking. De risicobeoordeling wordt overwogen aanvaardbaar.

Het wordt aanbevolen om een risicobeoordeling te maken met betrekking tot de mogelijke aanwezigheid van: elementaire onzuiverheden in het actieve product op basis van de algemene principes uiteengezet in paragraaf 5.1 van: ICH Q3D (**REC17**).

Tijdens de procedure werd een vraag gesteld omdat er geen informatie en discussie werd gegeven in de dossier over lipidengelateerde onzuiverheden afkomstig van de afbraak van het LNP. Het wordt betoogd door de aanvrager dat met betrekking tot mogelijke lipidengelateerde onzuiverheden afkomstig van de afbraak van LNPs, er is geen afbraak van de LNP FP waargenomen in de stabiliteitsonderzoeken bij de aanbevolen opslagtemperatuur (-70 tot -90 °C) voor de LNP zoals blijkt uit specificaties voor grootte en polydispersiteit, RNA-inkapseling, RNA- en lipidegehalte en RNA-integriteitskwaliteitskenmerken. Dit wordt erkend. Bovendien moet een verdere evaluatie van lipide-gelateerde onzuiverheden in het eindproduct worden uitgevoerd en de resultaten voorgelegd en besproken in het kader van een specifieke verplichting (**SO2**).

analytische methodes

De gebruikte analysemethoden zijn adequaat beschreven en (niet-compendiale methoden) naar behoren gevalideerd in overeenstemming met de ICH-richtlijnen.

Batchanalyse

Het dossier bevat afgiftetestresultaten van vier recent vervaardigde GMP-batches. Deze zijn klaar product GMP-batches werden vervaardigd op de commerciële FP-productielocatie. De releasegegevens voor deze GMP-batches worden vergeleken met min-max-bereiken van de kleinschalige klinische batches en ook: naar de uitslagen van de noodvoorraadkavels. Men is het erover eens dat de geconstateerde verschillen klein en klein zijn voor alle tests die zijn opgenomen in de FP-specificatie. Daarom kan worden geconcludeerd dat de vergelijkbaarheid voldoende aangetoond voor de geteste eigenschappen gezien de pandemische situatie en gezien het feit dat: verdere gegevens moeten worden verstrekt in het kader van een specifieke verplichting. Bovendien zal de vergelijking zijn: verder uitgebreid met aanvullende karakteriseringstesten op toekomstige PPQ-batches van afgewerkt product. De aanvrager heeft bevestigd dat het testen zal worden uitgevoerd in overeenstemming met het eindproduct vergelijkbaarheidstestprotocol, en de resultaten zullen worden verstrekt in het kader van een specifieke verplichting (**SO3**).

Referentiematerialen

De referentiematerialen van het eindproduct zijn hetzelfde als voor de werkzame stof.

Stabiliteit van het product

Een houdbaarheid van 6 maanden voor het eindproduct wordt voorgesteld bij opslag in de aanbevolen opslag toestand van -90°C tot -60°C.

De aanvrager heeft stabiliteitsresultaten verstrekt tot 6 maanden bij -80 tot -60°C van één klinische batch en hoger tot 6 maanden van een niet-klinische batch eindproduct. Twee weken gegevens worden ook verstrekt voor twee noodvoorziening onder de aanbevolen opslagomstandigheden. Daarnaast zijn er nieuw gestarte stabiliteitsstudies van de recent vervaardigde GMP-batches en plannen om stabiliteitsstudies te starten op de toekomstige PPQ-batches.

Stabiliteitsgegevens zijn ook verstrekt bij versnelde (-40°C tot +5°C) en stress (+25°C tot +30°C) opslag condities.

De stabiliteitsstudies worden uitgevoerd in overeenstemming met ICH Q5C (Quality of biotechnological products: Stabiliteitstesten van biotechnologische/biologische producten) en dezelfde of representatieve container-

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 31/140

sluitsysteem worden gebruikt in deze stabiliteitsstudies zoals zal worden gebruikt voor commerciële batches. De test gebruikte methoden zijn stabiliteit aangeven.

Over het algemeen duiden de gepresenteerde stabiliteitsgegevens niet op tekenen van degradatie, significante trends of veranderingen in kwaliteit bij de aanbevolen bewaarcondities (-90 tot -60°C).

De aanvrager heeft bijgewerkte rapporten overgelegd van de lopende stabiliteitsstudies en de gepresenteerde gegevens voldoende worden geacht en ter ondersteuning van de houdbaarheidsclaim, aangezien de vergelijkbaarheid voldoende is geweest aangetoond tussen GMP-batches op commerciële schaal en de klinische batches op kleine schaal.

Bovendien is de initiële gebruikperiode voor de ontdooide, onverdunde injectieflacon 5 dagen bij 2-8°C, gevolgd door opslag bij maximaal 30°C gedurende niet meer dan 2 uur. Dit wordt acceptabel gevonden.

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is ook aangetoond gedurende 6 uur bij 2°C tot 30°C na verdunning in natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing voor injectie.

Er wordt beschreven dat de toekomstige PPQ-kavels zullen worden opgenomen in het stabiliteitsprogramma en de stabiliteit protocol is vastgelegd in het dossier. Dit is acceptabel; de aanvrager moet zich er echter toe verbinden: de 6 maanden stabiliteitsgegevens voor de PPQ-batches ter beoordeling aanleveren zodra deze beschikbaar zijn.

(**REC20**). Niettegenstaande verzoeken om verdere stabiliteitsupdates, in overeenstemming met EU GMP richtlijnen, elk bevestigd resultaat dat niet aan de specificaties voldoet of een significante negatieve trend moet worden gerapporteerd aan de rapporteur en EMA.

De aanvrager heeft verduidelijkt dat de resultaten van fotostabiliteitstudies zullen worden verstrekt beoordeling (**REC19**).

Het verdient aanbeveling dat de aanvrager de mogelijkheden voor een verhoogde temperatuur onderzoekt bij langdurige opslagcondities voor het eindproduct van -70°C tot -20°C. Bovendien heeft de aanvrager moet de mogelijkheid onderzoeken om de bewaartijd tijdens gebruik (vóór verdunning) van 5 dagen bij 2-8°C te verlengen evenals de mogelijkheden om de claims voor transportcondities bij 2-8°C (**REC22**) uit te breiden .

Een houdbaarheid van 6 maanden voor het eindproduct bij -90 tot -60°C wordt geaccepteerd.

Adventieve agenten

De veiligheidsevaluatie van onvoorziene agentia is voorzien voor de AS-productielocaties en voor de productielocatie voor eindproducten.

Reagentia die worden gebruikt bij de productie van werkzame stoffen en bij de oprichting van de MCB en WCB zijn: de enige materialen van dierlijke oorsprong die worden gebruikt bij de vervaardiging van BNT162b2. De aanvrager heeft geïdentificeerd: contaminatie van het product door overdraagbare spongiforme encefalopathie (TSE) agenten als de belangrijkste theoretisch risico verbonden aan deze ingrediënten en het wordt als minimaal risico beschouwd.

Voor een aantal andere materialen werden aanvullende verduidelijkingen gevraagd en verstrekt. Er zijn voldoende details verstrekt over de aseptische validatievulling en mediavullingen. Verder, adequate tests voor bioburden en endotoxine worden uitgevoerd in verschillende stadia van de productie Verwerken. Daarom zijn er geen extra zorgen geuit.

2.2.4. Discussie over chemische, farmaceutische en biologische aspecten

Tijdens de procedure kwamen een aantal zaken naar voren met betrekking tot de GMP-status van de fabrikant van de werkzame stof en van de testlocaties van het eindproduct met het oog op vrijgifte, de vergelijkbaarheid tussen klinisch en commercieel materiaal en het ontbreken van validatiegegevens op afgewerkte product vervaardigd op de commerciële locatie. Deze kwesties werden geclassificeerd als Grote Bezwaren (MO's).

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 32/140

Nadat nadere informatie was verkregen van de locaties en inspecteurs, werden vragen over de productie werden aangepakt en productieautoriteiten en GMP-certificaten zijn aanwezig voor:

alle productie- en testlocaties voor werkzame stoffen en eindproducten. Sommige van de voorgestelde locaties voor batchcontroletests bevinden zich momenteel in de VS. De volgende tijd- beperkte afwijking is als voorwaarde aan de MA toegevoegd:

' Met het oog op de uitgeroepen noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid van internationaal belang en om vroegtijdige levering van dit geneesmiddel is onderworpen aan een in de tijd beperkte vrijstelling waardoor kan worden vertrouwd op partijcontrole testen uitgevoerd op de geregistreerde locatie(s) die zich in een derde land bevinden. Deze vrijstelling houdt op geldig zijn op 31 augustus 2021. Implementatie van op de EU gebaseerde partijcontrole- en kwaliteitsregelingen, waaronder de noodzakelijke wijzigingen in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, moeten uiterlijk op 31 augustus zijn voltooid uiterlijk 2021, in lijn met het afgesproken plan voor deze overdracht van testen. Voortgangsrapporten moeten ingediend op 31 maart 2021 en opgenomen in de jaarlijkse verlengingsaanvraag.'

Tijdens de procedure zijn door de aanvrager aanvullende gegevens verstrekt naar aanleiding van de andere MO's en andere vragen die aan de orde zijn gesteld.

Na de noodsituatie en de verstrekte kwaliteitsdocumentatie in overweging te hebben genomen, heeft het CHMP legde een aantal specifieke verplichtingen (SO's) op met duidelijk gedefinieerde vervaldata (zie Conclusies voor details). Daarnaast keurde het CHMP enkele aanbevelingen goed die door de aanvrager.

Bovendien moet ervoor worden gezorgd dat, in overeenstemming met bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG en artikel 16 van Verordening (EG) nr. 726/2004, de werkzame stof en het eindproduct worden vervaardigd en gecontroleerd door middel van processen en methoden in overeenstemming met de laatste stand van de wetenschap en technische vooruitgang. Als gevolg hiervan zijn de fabricageprocessen en controles (inclusief de specificaties) worden ontworpen om productconsistentie en een productkwaliteit van ten minste getoonde om veilig en doeltreffend te zijn in klinische proeven en zullen alle latere wijzigingen aanbrengen in hun productieproces en controles indien nodig.

Werkzame stof

Over het algemeen is de verstrekte informatie bevredigend. Bepaalde informatie is echter nog in behandeling vanwege: het zeer korte tijdsbestek van productontwikkeling en zal ofwel binnenkort in het dossier worden bijgewerkt of nader aan de orde komen in specifieke verplichtingen en andere maatregelen na goedkeuring.

Informatie over het productieproces en procescontroles voor de productielocaties Andover en BNT Mainz & Rentschler zijn geleverd en worden als bevredigend beschouwd.

Bij de ontwikkeling zijn twee werkzame stofprocessen toegepast: Proces 1 en 2. De major veranderingen tussen AS Proces 1 en 2 zijn: verhoogde processchaal, DNA-template veranderd van een PCR matrix naar gelineariseerd plasmide-DNA, magnetische korrelzuivering vervangen door proteïnase K-digestie en UFDF-stappen. Op basis van de waargenomen verschillen tussen batches vervaardigd door actieve stofproces 1 en 2 voor de CQA-mRNA-integriteit en gebrek aan karakteriseringsgegevens, een MO was aan de orde gesteld met betrekking tot vergelijkbaarheid, karakterisering en klinische kwalificatie van de voorgestelde acceptatiecriteria. Biologische karakterisering van de werkzame stof was beperkt, en aanvullende gegevens en discussie werden gevraagd om de functionaliteit aan te pakken. Aanvullende karakteriseringsgegevens voor de actieve stof moet worden verstrekt om de identiteit van de waargenomen Western Blot (WB)-banden te bevestigen verkregen door de *in vitro* expressiestest (SO1).

Afgeknotte RNA-soorten worden beschouwd als productgerelateerde onzuiverheden en kunnen worden verwacht vanwege de principe van de *in vitro* transcriptieractie (dwz directionele polymerase-activiteit) en (theoretische) hydrolyse tijdens de productie. Analyse van met RNase behandelde monsters toonde aan dat alle gedetecteerde soorten

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 33/140

door de op capillaire gelelektroforese (CGE) gebaseerde methode zijn samengesteld uit RNA, productie consistentie met betrekking tot versuipende soorten is voldoende aangetoond.

Er waren enkele verschillen in het niveau van afgeknotte RNA-soorten, maar verdere analyses onthulden een vergelijkbaar algeheel fragmentatieprofiel tussen batches met werkzame stof van proces 1 en proces 2.

Bovendien toonden de gegevens voor het in kaart brengen van oligonucleotiden geen significante verschillen aan tussen Proces 1 en Proces 2 actieve stof batches.

Het bedrijf verwacht niet dat ingekorte transcripten die in het eindproduct zijn geformuleerd een veiligheid vormen of bezorgdheid over de werkzaamheid, aangezien naar hun mening geen eiwitexpressie wordt verwacht van ingekorte transcripten.

Verder hebben klinische onderzoeken met proces 1-materiaal tot op heden geen grote veiligheidsproblemen aan het licht gebracht.

Afgeknotte BNT162b2 RNA-soorten die ofwel de 5'-cap of de poly(A)-staart missen, zijn naar verwachting snel gericht op afbraak in het cytoplasma of zou een afname of verlies van translatie vertonen efficiëntie. Voorlopige karakteriseringsgegevens over geïsoleerde fragmentsoorten suggereren dat fragment soorten bevatten voornamelijk de 5'-cap, maar missen de poly(A)-staart, wat de hypothese ondersteunt dat de meeste fragmenten zouden ontstaan door voortijdige beëindiging in de IVT-reactie.

Omdat de algemene karakterisering van de afgeknotte soort echter nog steeds beperkt is, is aanvullende analyse van afgeknotte soorten, aanvullende getranslateerde eiwitkarakterisering, aanvullende karakterisering van lipiden-gerelateerde onzuiverheden en potentiële lipide-RNA-soorten moeten worden verstrekt om te ondersteunen dat ze dat niet zijn invloed hebben op de klinische prestaties in termen van veiligheid en/of werkzaamheid. De huidige specificatie maakt een bepaald niveau van afgeknotte mRNA-soorten aanwezig, maar gegevens van recente batches hebben aangetoond: niveaus van afgeknotte soorten onder dat niveau. Er zijn geen gerelateerde veiligheidsproblemen vastgesteld in de klinische studies tot dusver bij proefpersonen die een vaccin kregen dat tot een bepaald gehalte aan ingekorte soorten bevatte. Daarom wordt de huidige specificatie als acceptabel beschouwd, behoudens de indiening van aanvullende gegevens in het kader van een specifieke verplichting (SO1).

Op basis van beschikbare gegevens is de voorgestelde specificatie voor werkzame stof acceptabel met betrekking tot: de attributen die zijn gekozen voor routinematige release-tests. De lengte van de poly(A)-staarten in BNT162b2 actieve stof is van cruciaal belang voor RNA-stabiliteit en translationele efficiëntie en zou daarom ingevoerd in het testen van de afgifte van werkzame stoffen in het kader van een specifieke verplichting (SO2). Bovendien, de aanvaardingslimieten van de specificatie van de werkzame stof moeten opnieuw worden beoordeeld en zo nodig worden herzien, naarmate er meer gegevens beschikbaar komen uit lopende klinische onderzoeken en in overeenstemming met het productieproces vermogen (SO2).

Opgemerkt wordt dat de aanvrager verklaart dat er momenteel tests worden uitgevoerd op de klinische batches en gegevens voor deze batches, evenals eventuele nieuwe gegevens die beschikbaar zijn voor de primaire procesvalidatiebatches, worden mits. Op basis van de gepresenteerde beperkte stabiliteitsgegevens is een houdbaarheid goedgekeurd voor de actieve substantie.

Afgewerkt product

Het eindproduct is een conserveermiddelvrij, multidoseringsconcentraat dat moet worden verdund voor intramusculaire injectie, bedoeld voor 5 doses. Het eindproduct is een steriele dispersie van RNA-bevattend lipide nanodeeltjes (LNP's) in waterige cryoprotectantbuffer.

De formuleringontwikkelingsstudies van de RNA-bevattende lipide-nanodeeltjes zijn grondig onderzocht beschreven, inclusief onderzoeken die zijn uitgevoerd met beschikbare werkzame stof, representatief voor de mRNA-platform en opgenomen in het eindproduct.

De ontwikkeling van het productieproces wordt uitgebreid beschreven, en kritisch proces parameters zijn gedefinieerd.

Het productieproces omvat de fabricage van lipidenanodeeltjes en de formulering van het eindproduct in bulk gevolgd door vullen en afwerken, en het proces is acceptabel beschreven.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 34/140

De vergelijkbaarheid tussen het commerciële eindproduct en het klinische eindproduct is: voldoende is aangetoond voor de geteste eigenschappen en zal onderworpen zijn aan een specifieke verplichting. Beperkte gegevens over de batches van het eindproduct die in de commerciële faciliteit zijn vervaardigd (gehele fabricageproces op de handelslocatie Pfizer, Puurs, op commerciële schaal, werkzame stof van proces 2) werden gepresenteerd. Er is een procesvalidatieplan voor PPQ-loten verstrekt.

Er zal een gelijktijdige validatiebenadering worden gebruikt vanwege de dringende behoefte aan dit product en de pandemische situatie. De reden voor deze aanpak is gedocumenteerd. Deze gelijktijdige benadering vereist dat tussentijdse rapporten worden gedocumenteerd voor elke afzonderlijke validatie-run. Een algemeen rapport per site zal worden samengesteld die alle evaluaties samenvat en een vergelijkbaarheidsbeoordeling van de gegevens bevat van alle geproduceerde batches. Tot slot zal een aan dit plan gekoppeld eindrapport worden geschreven dat: vat alle bevindingen uit de verschillende validatierapporten samen.

Er werden aanvullende gegevens gevraagd om een conclusie te trekken over de consistentie van de fabricage van het eindproduct, om de vergelijkbaarheid tussen het commerciële product en het product dat in klinische onderzoeken wordt gebruikt te verzekeren, en om de geclaimde houdbaarheid en bewaarcondities van het eindproduct ondersteunen. Een procesvalidatieplan voor PPQ kavels is verstrekt. Procesvalidatie (PPQ) voor batches op commerciële schaal werd gestart en a samenvattend rapport van één PPQ-validatiebatch werd verstrekt.

Samengevat, aangezien een acceptabel validatieprogramma, dat ook de commerciële faciliteit omvat, Puurs, België, is opgericht en een samenvattend rapport van één PPQ-validatiebatch werd

verstrekt, wordt de informatie over procesvalidatie als acceptabel beschouwd onder voorbehoud van de overengekomen specifieke verplichting dat de vergunninghouder aanvullende validatiegegevens moet verstrekken (**SO3**).

De specificaties voor het eindproduct omvatten een uitgebreid panel van relevante tests samen met:

- bijbehorende acceptatiecriteria. Verschillende problemen met betrekking tot de acceptatiecriteria in het voltioide productspecificaties werden verhoogd, dwz de LNP-grootte, polydispersiteit, RNA-inkapseling, in vitro expressie en RNA-integriteit. Terwijl de IP-specificaties vervolgens werden gewijzigd en over het algemeen werden bevonden: aanvaardbaar zijn, moeten de acceptatiecriteria opnieuw worden beoordeeld en zo nodig worden herzien, als verdere gegevens beschikbaar komt uit lopende klinische onderzoeken en in overeenstemming met de mogelijkheden van het fabricageproces (**SO2**).

Twee nieuwe hulpstoffen zijn opgenomen in het LNP. Er wordt geen volledige informatie verstrekt voor zowel de kationisch lipide ALC-0315 en het gePEGylde lipide ALC-0159. Om uitgebreide controle te verzekeren:

- gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct en om de consistentie van batch tot batch te garanderen, verder informatie moet worden ingediend met betrekking tot het syntheseproces en de controlestrategie in overeenstemming met: specifieke verplichtingen (**SO4, SO5**).

Aan lipiden gerelateerde onzuiverheden zijn waargenomen in enkele recent vervaardigde batches eindproducten.

Voor de batches met lipidengerelateerde onzuiverheden, de bestaande kwaliteitscontroleparameters, waaronder RNA integriteit blijft onveranderd.

Gezien het bovenstaande en de nood situatie, de karakterisering van de werkzame stof en eindproduct wordt als acceptabel beschouwd en de voorgestelde specificaties voor RNA Integrity en 5'-Cap wetenschappelijk verantwoord en aanvaardbaar worden geacht. Niettemin, aanvullende gegevens om aan te vullen de karakterisering van de werkzame stof en het eindproduct en aanvullende klinische gegevens van:

- batches die momenteel in gebruik zijn in lopende klinische onderzoeken, worden belangrijk geacht om de klinische kwalificatie van deze specificaties. Deze gegevens worden gevraagd om te worden verstrekt als specifieke verplichtingen om: de aangevraagde voorwaardelijke handelsvergunning (**SO1, SO2**).

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit zijn aangetoond met behulp van klinische batches vaccin van Process 1. De commerciële partijen worden geproduceerd met een ander proces (Proces 2), en de vergelijkbaarheid van deze processen berust op het aantonen van vergelijkbare biologische, chemische en fysische kenmerken van de werkzame stof en het eindproduct.

De karakterisering en controle van de werkzame stof en het eindproduct zijn beperkt in relatie tot: kritische kwaliteitskenmerken en onzuiverheden. De geschiktheid van de analytische methoden die worden gebruikt voor de controle van potentie en poly(A)-staart zijn niet volledig aangetoond.

Gegevens tonen de aanwezigheid aan van significante hoeveelheden afgeknote/gemodificeerde vormen van mRNA op iets hogere niveaus in de batches die zijn vervaardigd met het commerciële proces in vergelijking met materiaal gebruikt in klinische proeven. Deze formulieren zijn slecht gekarakteriseerd en de beperkte gegevens die worden verstrekt eiwitexpressie gaat niet volledig in op de onzekerheden met betrekking tot het risico van vertalen andere eiwitten/peptiden dan het beoogde spike-eiwit.

De controlestrategie voor werkzame stof en eindproduct is belangrijk om acceptabel te garanderen kwaliteit en zorg voor batch-tot-batch-consistentie van het eindproduct. Met betrekking tot de voorgestelde controle: strategie werden vragen gesteld over zowel de geschiktheid van de gebruikte testmethoden als de acceptatiecriteria voor sommige tests.

Op basis van het bovenstaande worden de volgende onzekerheden van belang geacht voor de baten-risicoverhouding: beoordeling:

- Afgeknut en gemodificeerd RNA zijn aanwezig als onzuiverheden. Gezien de lage dosis mRNA (30 µg), worden de onzuiverheden niet beschouwd als een veiligheidsprobleem op basis van algemene toxicologische principes. Als ze echter in de cel aanwezig zijn, bestaat de mogelijkheid dat afwijkende eiwitten tot expressie worden gebracht met mogelijkheden voor ongewenste immunologische gebeurtenissen. Het risico dat dit gebeurt, wordt overwogen laag op basis van de volgende observaties en overwegingen:
 - o Dergelijke onzuiverheden waren aanwezig in het vaccin dat werd gebruikt in de klinische fase 3-onderzoeken met een acceptabel veiligheidsprofiel. Hoewel het gebrek aan karakterisering een volledige vergelijkbaarheidsevaluatie er zijn geen aanwijzingen dat er belangrijke kwalitatieve verschillen in de aard van deze onzuiverheden.
 - o De hoge niveaus van deze onzuiverheden weerspiegelen de instabiliteit van RNA, wat resulteert in generatie van RNA-fragmenten, zowel in de transcriptiestap als daarna. Gebaseerd op elektroforetische gegevens blijkt dat er een diverse reeks fragmenten is. Alhoewel niet bevestigd, is het onwaarschijnlijk dat deze RNA-moleculen voor een groot deel mRNA zouden zijn moleculen met intacte 5'-cap en 3'-polyA.
 - o Het niveau van elke individuele afwijkende mRNA-soort zou op enigerlei wijze grootheden zijn lager dan het niveau van het intacte mRNA en dit zou worden weerspiegeld door het niveau van eiwit expressie. De hoeveelheid eiwit zou naar verwachting te laag zijn om op te wekken een immunoreactie. Het spike-eiwit is een zeer immunogeen eiwit en immunodominantie zou er ook voor zorgen dat de immunorespons op de afwijkende eiwit zou niet significant zijn.

Aan lipiden gerelateerde onzuiverheden werden waargenomen in recent geproduceerde batches eindproducten. Gebaseerd op de lage dosis (30 µg mRNA) wordt aangenomen dat de hoeveelheden van deze onzuiverheden te laag zijn om van toxicologische betekenis zijn.

2.2.5. Conclusions over de chemische, farmaceutische en biologische aspecten

De kwaliteit van dit geneesmiddel, ingediend in de noodcontext van de huidige (COVID-19) pandemie, wordt geacht voldoende consistent en aanvaardbaar te zijn, behoudens de specifieke verplichtingen bovengenoemde.

In het algemeen, fysisch-chemische en biologische aspecten die relevant zijn voor de klinische prestaties van het product zijn onderzocht en op een acceptabele manier worden gecontroleerd. Terwijl de karakteriseringsgegevens nog steeds

moeten worden ingevuld, geven de resultaten van de uitgevoerde tests aan dat de productkwaliteit consistent is kenmerken, en deze leiden op hun beurt tot de conclusie dat het product vanuit kwaliteitsperspectief naar verwachting een bevredigende klinische prestatie hebben.

De ingediende informatie geeft aan dat momenteel vervaardigde productbatches van een kwaliteit zijn die: geschikt en voldoende vergelijkbaar met die van klinische ontwikkelingsbatches. Echter, om ervoor te zorgen dat dat de kwaliteit van toekomstige batches ook passend en vergelijkbaar zal blijven met die van klinische ontwikkelingsbatches gedurende de levenscyclus van het geneesmiddel een aantal problemen zullen naar verwachting: worden aangepakt door het nakomen van specifieke verplichtingen, binnen bepaalde termijnen.

Het CHMP heeft de volgende specifieke verplichtingen vastgesteld om de vastgestelde kwaliteitsontwikkeling aan te pakken: problemen die een mogelijke impact kunnen hebben op het veilige en effectieve gebruik van het geneesmiddel, en die daarom nodig zijn om te komen tot uitgebreide farmaceutische (kwaliteits)gegevens en controles voor het product. De specifieke punten die moeten worden aangepakt om te voldoen aan de opgelegde specifieke verplichtingen staan hieronder beschreven.

Bovendien, en in overeenstemming met artikel 16 van Verordening (EG) nr. 726/2004, informeert de vergunninghouder het Bureau van alle informatie die van invloed kan zijn op de kwaliteit van het betrokken geneesmiddel, zoals een eventuele noodzakelijke aanscherping van de eindproductspecificaties eerder dan juli 2021. Dit is hield ook verband met de algemene verplichting om de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen houden rekening met de technische en wetenschappelijke vooruitgang en maken de vervaardiging van het geneesmiddel mogelijk en gecontroleerd door middel van algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden.

In het kader van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen moet de aanvrager aan het volgende voldoen: specifieke verplichtingen (SO's):

- SO1: Om de karakterisering van de werkzame stof en het eindproduct te voltooiën, de vergunninghouder moet aanvullende gegevens verstrekken. **Vervaldatum: juli 2021. Tussentijdse rapporten: maart 2021.**
- SO2: om een consistente productkwaliteit te garanderen, moet de vergunninghouder aanvullende informatie om de controlestrategie te verbeteren, inclusief de werkzame stof en afgewerkte product specificaties. **Vervaldatum: juli 2021. Tussentijdse rapporten: maart 2021.**
- SO3: om de consistentie van het productieproces van het eindproduct te bevestigen, De vergunninghouder moet aanvullende validatiegegevens verstrekken. **Vervaldatum: maart 2021.**
-

SO4: om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en een uitgebreide kwaliteitscontrole te garanderen en: consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, moet de vergunninghouder: aanvullende informatie verstrekken over het syntheseproces en de controlestrategie voor de hulpstof ALC-0315. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: januari 2021, april 2021.**

SO5: om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en een uitgebreide kwaliteitscontrole te garanderen en: consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, moet de vergunninghouder: aanvullende informatie verstrekken over het syntheseproces en de controlestrategie voor de hulpstof ALC-0159. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: januari 2021, april 2021.**

Met betrekking tot SO1 worden de volgende gegevens gevraagd om de informatie over de actieve karakterisering van de stof en het eindproduct.

a) Er moeten aanvullende gegevens worden verstrekt om het afgeknotte en gemodificeerde mRNA verder te karakteriseren soorten die in het eindproduct aanwezig zijn. De gegevens zullen naar verwachting betrekking hebben op batches die worden gebruikt in klinische proeven (waarvoor de karakteriseringsgegevens eerder beschikbaar zouden kunnen zijn) en de PPQ-batches. Deze gegevens moeten betrekking hebben op resultaten van ionenparing RP-HPLC die 5'cap-niveaus adresseren en aanwezigheid van de poly(A)-staart. Deze gegevens moeten het potentieel voor vertaling naar:

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 37/40

afgeknotte SIS2-eiwitten/peptiden of andere eiwitten/peptiden. Relevant eiwit/peptide karakteriseringsgegevens voor overheersende soorten moeten worden verstrekt. Enige homologie tussen vertaalde eiwitten (anders dan het boogde spike-eiwit) en menselijke eiwitten die, vanwege naar moleculaire mimicry, die mogelijk een auto-immuunproces kan veroorzaken, moet worden geëvalueerd. **Ten gevolge datum: juli 2021. Tussentijdse rapportages: maart 2021 en op maandbasis.**

b) De analyse van de hoofdpijk van de RNA-integriteitstest die het RNA van volledige lengte weergeeft, moet ook worden ondernomen om de 5'cap-niveaus en de aanwezigheid van de poly(A)-staart aan te pakken. **Opleveringsdatum: juli 2021. Tussenrapportage: maart 2021**

c) Er moeten aanvullende gegevens voor de werkzame stof worden verstrekt om de identiteit van de waargenomen Western Blot (WB)-banden verkregen door de *in vitro* expressietest. Eiwit heterogeniteit, resulterend in brede banden op de WB en onzekerheden in de theoretische intact Aangekomen wordt dat het molecuulgewicht van het spike-eiwit het gevolg is van glycosylering. Daarom, om bevestigen verder eiwitidentiteiten, enzymatische deglycosylering van de tot expressie gebrachte eiwitten gevolgd door WB-analyse moet worden uitgevoerd. Correlatie met de berekende molecuulgewichten van de intact SIS2-eiwit moet worden aangetoond. **Vervaldatum: juli 2021. Tussentijds rapport: maart 2021**

Met betrekking tot SO2 wordt verzocht om de volgende gegevens te verstrekken om een alomvattende controlestrategie, inclusief specificaties van de werkzame stof en het eindproduct:

a) De acceptatiegrenzen voor de werkzame stof en de specificaties van het eindproduct moeten opnieuw worden beoordeeld en waar nodig herzien, naarmate er meer gegevens beschikbaar komen uit lopende klinische proeven en in overeenstemming met de mogelijkheden van het productieproces en de stabiliteitsgegevens van het product. Er moeten uitgebreide gegevens worden verstrekt, bestaande uit batchanalyses van een geschikt aantal: commerciële partijen alsmede analyses van partijen die zijn gebruikt in de (lopende) klinische proeven. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten maart 2021 en maandelijks basis.**

b) Poly(A)-staartlengte wordt als een kritisch kenmerk beschouwd, dat op elke batch moet worden gecontroleerd, hoewel tot nu toe vergelijkbare resultaten werden verkregen. Een specificatie van een werkzame stof om controle poly(A) lengte moet worden ingevoerd. Er moet een geschikte methode worden ontwikkeld en passende acceptatiecriteria moeten worden vastgesteld. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: maart 2021**

c) Het poly(A)-staartpercentage wordt als een kritiek kenmerk beschouwd, maar er blijven onzekerheden over de geschiktheid van de methode. Er moeten aanvullende gegevens worden verstrekt om de geschiktheid van de methode die wordt gebruikt voor %poly(A)-staart of een alternatieve geschikte test moet worden ontwikkeld en geïntroduceerd. De %poly(A)-staart moet worden gekarakteriseerd volgens een toekomstige werkzame stof proces veranderingen. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: maart 2021**

d) Aangezien mRNA-integriteit en polydispersiteit CQA's zijn voor de werkzaamheid van het geneesmiddel, De acceptatiecriteria voor het eindproduct voor deze parameters moeten worden herzien als verdere gegevens beschikbaar komt uit lopende klinische onderzoeken en in overeenstemming met de mogelijkheden van het productieproces. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: maart 2021.**

e) Er moeten aanvullende gegevens worden verstrekt om de geschiktheid van de gebruikte methode voor potentie te ondersteunen bepaling of een alternatieve geschikte test voor dit doel moet worden ontwikkeld en geïntroduceerd. Dan moeten de acceptatiecriteria voor het eindproduct voor potentie worden herzien overeenkomstig. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijdse rapporten: maart 2021**

f) Aan lipiden gerelateerde onzuiverheden moeten verder worden geëvalueerd. Een geschikte controlestrategie moet zijn: geïntroduceerd, naar behoren gemotiveerd en ter beoordeling aangeboden tijdens het tweede kwartaal van 2021. **Vervaldatum: juli**

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 38/40

2021. Tussenrapportages (LMS-inhoud in commerciële FP-batches, onderzoeksresultaten): maart 2021, en op maandelijks basis.

Met betrekking tot SO3 moeten de volgende gegevens worden verstrekt om batch tot batch te garanderen: consistentie en om de informatie over procesvalidatie van het eindproduct aan te vullen productieproces.

a) Volledig afgewerkt product op commerciële schaal PPQ-batches zullen worden vervaardigd op de commerciële locatie; vestiging Pfizer Puurs, België. De aanvrager moet het samenvattende rapport over de voltooide procesvalidatieactiviteiten op commerciële schaal. **Vervaldatum: maart 2021.**

b) De aanvrager moet toekomstige procesvalidatiebatches van het eindproduct testen volgens het uitgebreide protocol voor vergelijkbaarheidstests en de resultaten moeten worden verstrekt: beoordeling. **Vervaldatum: maart 2021.**

Wat SO4 betreft, worden de gegevens gevraagd met betrekking tot het syntheseproces en de controle strategie voor de hulpstof ALC-0315 om de onzuiverheidscontrolestrategie te verbeteren, verzekeren: uitgebreide kwaliteitscontrole en consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct Product.

a) Een gedetailleerde beschrijving van de chemische synthese van ALC-0315 (bijv. informatie over reagentia en procesomstandigheden) moeten worden verstrekt. **Uitgerokende datum: januari 2021**

b) Verschillen in het fabricageproces tussen twee leveranciers moeten worden beschreven en mogelijke impact op het onzuiverheidsprofiel moet tegen juli 2021 worden besproken. **Tussentijds verslag: januari 2021**

c) Informatie en rechtvaardiging van kwaliteitscontrole van uitgangsmaterialen (bijv. algemeen synthetisch route, leverancier en specificaties) en oplosmiddelen moeten worden verstrekt. **Uitgerokende datum: juli 2021, Tussentijds rapport: januari 2021**

d) Informatie en motivering over kritische stappen en tussenproducten (inclusief specificaties) moet worden verstrekt. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: januari 2021**

e) Gespecificeerde onzuiverheden moeten verder worden geëvalueerd en passende specificatielimiets voor: individuele onzuiverheden moeten worden opgenomen wanneer er meer gegevens beschikbaar zijn. Acceptatiecriteria voor gespecificeerde en niet-gespecificeerde onzuiverheden moeten worden toegevoegd aan de specificatie voor ALC-0315 en moet ook worden geëvalueerd tijdens stabiliteitsonderzoeken. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: april 2021**

f) De specificatielimiet voor totale onzuiverheden moet opnieuw worden geëvalueerd naarmate er meer batchgegevens worden beschikbaar en eventueel herzien. **Uitgerokende datum: juli 2021**

g) De specificatielimiet voor assays moet worden aangescherpt op basis van de verstrekte batchgegevens om: de kwaliteitscontrolestrategie van het eindproduct te verbeteren. **Uitgerokende datum: juli 2021**

h) Gedetailleerde methodevalidatierapporten voor analyse, onzuiverheden en resterende oplosmiddelen voor ALC-0315 moet worden verstrekt. **Uitgerokende datum: juli 2021**

i) Resultaten van stabiliteitsonderzoeken in overeenstemming met de ICH-richtlijnen moeten worden verstrekt. **Opleveringsdatum: juli 2021. Tussenrapportage: April 2021**

Met betrekking tot SO5 worden de volgende gegevens gevraagd met betrekking tot het syntheseproces en: controlestrategie voor ALC-0159 om de strategie voor onzuiverheidscontrole te verbeteren, zorg voor uitgebreide; controle en consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het actieve product.

- a) Een gedetailleerde beschrijving van de chemische synthese van ALC-0159 (bijv. informatie over reagentia en procesomstandigheden) moeten worden verstrekt. **Uitgerekende datum: januari 2021**
- b) Informatie en kwaliteitscontrole van uitgangsmaterialen (bijv. algemene syntheseroute, leverancier en specificaties) en oplosmiddelen moeten worden verstrekt. Relevante acceptatiecriteria voor moleculaire gewicht en polydispersiteit moeten worden opgenomen in de specificatie voor het uitgangsmateriaal carboxy-MPEG. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: januari 2021**
- c) Informatie en rechtvaardiging van kritieke stappen en tussenproducten (inclusief specificaties) moeten worden verstrekt. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: januari 2021**
- d) De specificatielimieter voor assays moet worden aangescherpt op basis van batchgegevens om een strengere kwaliteitscontrole van het eindproduct. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: april 2021**
- e) Gespecificeerde onzuiverheden moeten verder worden geëvalueerd en passende specificatielimieters voor: individuele onzuiverheden moeten worden opgenomen wanneer er meer gegevens beschikbaar zijn. Acceptatiecriteria voor gespecificeerde en niet-gespecificeerde onzuiverheden moeten worden toegevoegd aan de specificatie voor ALC-0159 en moet ook worden geëvalueerd tijdens stabiliteitsonderzoeken. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: april 2021**
- f) De specificatielimieter voor totale onzuiverheden moet opnieuw worden geëvalueerd naarmate er meer batchgegevens zijn: beschikbaar en eventueel herzien. **Uitgerekende datum: juli 2021**
- g) Aanvaardingscriteria voor tetrahydrofuran moeten worden toegevoegd aan de specificatie voor ALC-0159, tenzij anders gerechtvaardigd, aangezien het als oplosmiddel wordt opgenomen in stap 2 van de synthese. **Opleveringsdatum: januari 2021**
- h) Gedetailleerde methodevalidatierapporten voor analyse, onzuiverheden en resterende oplosmiddelen voor ALC-0159 moeten worden verstrekt. **Vervaldatum: juli 2021, tussentijds rapport: april 2021**
- i) Resultaten van stabiliteitsonderzoeken in overeenstemming met de ICH-richtlijnen moeten worden verstrekt. **Opleveringsdatum: juli 2021, Tussenrapportage: April 2021**

2.2.6. Aanbevelingen voor toekomstige kwaliteitsontwikkeling

In het kader van de verplichting van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) om terdege rekening te houden met: technische en wetenschappelijke vooruitgang beveelt het CHMP de volgende onderzoekspunten aan:

Werkzame stof

1. De vergunninghouder dient relevante teststrategieën te implementeren om een adequate microbiologische controle voor de uitgangsmaterialen.
2. De vergunninghouder moet een relevante teststrategie implementeren om ervoor te zorgen dat HEPES (Pfizer) raw materiaal, opgenomen in de formuleringsbuffer van FP, is vrij van verontreinigende RNAsen.
3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet interne analytische methoden voor functionele activiteit implementeren voor het testen van vrijgave van enzymen die worden gebruikt in het productieproces op alle relevante productielocaties, tegen Q1 2021.
4. De vergunninghouder moet de specificatie voor de zuiverheid en onzuiverheden van de lineaire DNA-template opnieuw beoordelen. De aanvrager heeft er al mee ingestemd deze uiterlijk in het tweede kwartaal van 2021 te leveren.
5. De vergunninghouder moet een gmp-analyse uitvoeren en documenteren om eventuele aanvullende kwalificatie die nodig is om de methoden die worden gebruikt voor de controle van de DNA-template af te stemmen op ICH vereisten. De geïdentificeerde hiaten moeten worden aangepakt voordat de methoden worden overgedragen naar relevante locaties of tijdens de overdrachtsactiviteiten.
6. De vergunninghouder moet procesvalidatiegegevens voor de werkzame stof verstrekken met betrekking tot de definitieve

- indirecte filterkwalificatiebeoordeling en de verzendingsvalidatie tussen locaties.
7. De vergunninghouder moet de resultaten overleggen van de onderzoeken die zijn uitgevoerd om de robuustheid van de DNase-digestiestap.
 8. De vergunninghouder moet de ondergrenzen van de bewezen aanvaardbare bereiken voor de doelvolumes aanscherpen voor ATP en CTP, tot de niveaus die nodig zijn om een voldoende hoge mRNA-integriteit in de actieve fabricageproces van de stof.
 9. De vergunninghouder moet de mogelijkheden van de volgende generatie sequencing uitvoerig beschrijven technologieplatform om lagere hoeveelheden RNA-soorten met een alternatieve sequentie te detecteren in de aanwezigheid van het juiste, meer overvloedige RNA voor de werkzame stof.
 10. De vergunninghouder moet de resultaten en de geschiktheid van de test voor de celgebaseerde flowcytometrie bespreken en de western blot-methode die wordt gebruikt voor biologische karakterisering van eiwitexpressie voor de werkzame stof.
 11. De vergunninghouder moet een samenvatting verstrekken van de validatie-/verificatiestatus van de immunoblot analytische procedure gebruikt om dubbelstrengs RNA (dsRNA) te detecteren in BNT162b2 active substantie.
 12. Om de controlestrategie te verbeteren, moet de vergunninghouder het voorbereidingsprotocol verstrekken en kwalificatie van toekomstige primaire en werkreferentienormen voor de werkzame stof.
- Afgewerkt product**
13. De bijgewerkte resultaten van de onderzoeken naar uitloobbare eindproducten moeten worden verstrekt: beoordeling.
 14. Om de consistentie van batch tot batch van het eindproduct te garanderen, moet de vergunninghouder uitbreiden de beschrijving van het productieproces met meer details. (1) Wanneer de batchgrootte is: tweemaal de originele, het bereik aantal zakken met werkzame stof en werkzame stof te ontdoen batches en het aantal mengers moet worden vermeld. (2) De vergunninghouder moet bevestigen: de configuratie van filters die worden gebruikt bij de vervaardiging van eindproducten. (3) De oppervlakte van de steriel filter moet worden aangepast aan de batchgrootte, tenzij anders gerechtvaardigd; (4) procescontrole voor RNA-inhoud voorafgaand aan verdunning is belangrijk, vooral als er meerdere runs van TFF worden uitgevoerd parallel met batchgrootte
 15. Gegevens over de verificatie van in-proces testmethoden moeten worden verstrekt voor beoordeling tijdens Q1 2021.
 16. Om de controlestrategie te verbeteren, moet de vergunninghouder de resultaten van het validatieplan overleggen fase 2 van de snelle sterilitetest voor beoordeling vóór implementatie.
 17. Er moet een risicobeoordeling worden gemaakt met betrekking tot de mogelijke aanwezigheid van elementaire onzuiverheden in het actieve product op basis van de algemene principes uiteengezet in paragraaf 5.1 van ICH Q3D en Ph. Eur. monografie Farmaceutische Preparaten (2619). Een samenvatting van dit risico beoordeling moet worden ingediend. De risicobeoordeling moet alle relevante elementen omvatten en bronnen volgens de richtlijn. De samenvatting moet een kwantitatieve vergelijking mogelijk maken van waargenomen of voorspelde niveaus met de PDE's in de richtlijn. Het moet bevatten wat is noodzakelijk om de geschiktheid en volledigheid van de risicobeoordeling te evalueren, met inbegrip van: eventuele aannames, berekeningen etc. gemaakt. De controlestrategie voor elementaire onzuiverheden zou: worden gerechtvaardigd op basis van de risicobeoordeling.
 18. De vergunninghouder moet het protocol verstrekken over de voorbereiding en kwalificatie van toekomstige primaire en werkreferentiematerialen voor het testen van eindproducten.
 19. Om meer informatie te geven over de stabiliteit van het eindproduct, Resultaten van: fotostabiliteitstests en temperatuurcyclusstudies van het eindproduct moeten zijn: voorzien voor beoordeling in Q1 2021.
 20. De aanvrager moet de stabiliteitsgegevens van 6 maanden voor het eindproductproces verstrekken prestatiekwalificatiebatches voor beoordeling zodra ze beschikbaar zijn.
 21. Deze aanvrager stelde een wijziging voor in de productinformatie om aan te geven dat maximaal 6 doses kunnen:

worden afgeleverd uit de injectieflacon werd niet aanvaardbaar geacht omdat er geen ondersteunende gegevens werden verstrekt. Om een dergelijke wijziging in de productinformatie te ondersteunen, moet een variatie worden ingediend om de specificatielimieters voor extraheerbaar volume bij te werken, ondersteund door geschikte

- farmaceutische ontwikkelingsgegevens ter ondersteuning van de claim van 6 doses.
22. De vergunninghouder zou de mogelijkheden voor een verhoogde temperatuur op lange termijn moeten onderzoeken bewaarcondities voor het eindproduct van -70 °C tot -20 °C. Bovendien moet de vergunninghouder: de mogelijkheid onderzoeken om de bewaartijd tijdens gebruik (vóór verdunning) van 5 dagen bij 2-8 °C te verlengen °C evenals de mogelijkheden om de claims voor transportcondities bij 2-8 °C uit te breiden.
 23. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet de resultaten voor beoordeling van de filtervalidatie verstrekken zodra ze

zijn beschikbaar.

2.3. *Niet-klinische aspecten*

GLP-inspecties

De aanvrager stelt dat de belangrijkste toxicologische onderzoeken GLP-conform zijn. Er waren een paar problemen geïdentificeerd tijdens de beoordeling met onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening #38166 met betrekking tot de documentatie die heeft geleid tot een studie-audit GLP-inspectie uitgevoerd door de lokale Duitse GLP Compliance Monitoring Authority in de faciliteit waar het onderzoek is uitgevoerd, in november 2020. Alles de antwoorden op de problemen werden erkend door het CHMP. Verzoeker heeft ook opmerkingen gemaakt over: deze problemen. In het licht van alle verstrekte elementen werden de geïdentificeerde problemen als opgelost beschouwd. Met betrekking tot het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening #20GR142 was de enige grote zorg die werd vastgesteld, opgelost met de antwoorden van de aanvrager die door het CHMP als bevredigend werden beschouwd.

2.3.1. farmacologie

Het farmacologiedossier is gebaseerd op eerste onderzoeken naar de functionaliteit van het BNT162b2 (V9) RNA-gebaseerd product en het gecodeerde SARS-CoV-2 P2 S-eiwit, evenals op ondersteunende studies van SARS-CoV-2 P2 S-eiwitstructuur. Dit wordt gevolgd door karakterisering van het humorale en cellulaire immuunsysteem reactie bij muizen en niet-menselijke primaten na immunisatie met BNT162b2 (V9) en eindigt met a SARS-CoV-2-uitdagingstudie van met BNT162b2 (V9) geïmmuniseerde niet-menselijke primaten. Geen secundaire farmacodynamische, veiligheidsfarmacologische of farmacodynamische geneesmiddeleninteractiestudies zijn uitgevoerd met BNT162b2 vanwege de aard van het op RNA gebaseerde vaccinproduct, dat volgens de geldende richtlijnen (WHO-richtlijn voor niet-klinische evaluatie van vaccins, WHO Technical Report Series, nr. 927, 2005). *Workingsmechanisme* SARS-CoV-2 infecteert het lichaam door het gebruik van het Spike-eiwit (S) om zich aan een specifiek celoppervlak te hechten receptoren, waarvan het angiotensine-converterend enzym 2 (ACE2) een belangrijk deel kan uitmaken, zoals onlangs gesuggereerd. Naast de initiële hechting aan een gastheer cel is ook het S-eiwit verantwoordelijk voor virale envelopfusie met het gastheer celmembraan resulterend in genoomafgifte, vanwege zijn onmisbare rol, het S-eiwit is een belangrijk doelwit van virusneutraliserende antilichamen en is een sleutelantigeen voor de ontwikkeling van vaccins. Door immunisatie met het gemodificeerde RNA (modRNA) product BNT162b2, coderend voor het S-eiwit, is het de bedoeling om een sterke en relatief langdurige productie van virusneutraliserende antilichamen met hoge affiniteit, die kunnen werken door het S-eiwit te blokkeren en het is receptorbindend domein (RBD) interactie met gastheer celreceptoren maar ook door opsonisatie gemedeerde viruskilling. Daarnaast is de immunisatie met BNT162b2 ook bedoeld om a gelijkijdige T-celrespons van het Th1-type, die de B-cellen ondersteunt die verantwoordelijk zijn voor de productie van S-specifieke antilichamen en cytotoxische T-cellen die met virus geïnfecteerde cellen doden.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 42/140

Het S-eiwit is een trimere klasse I-fusie-eiwit dat voorkomt in een metastabiele prefusieconformatie voordat u zich met een doelend bezighoudt. BNT162b2 codeert voor een P2-mutant (P2 S) variant van S waarbij twee opeenvolgende proline-mutaties zijn geïntroduceerd om de RBD in de prefusie te vergrendelen conformatie. Bovendien is BNT162b2 nucleoside-gemodificeerd door een substitutie van 1-methyl-pseudouridine voor uridine en dus zijn inherente adjuvansactiviteit gemedeerd door binding aan aangeboren immuun sensoren zoals toll-like receptors (TLR's) 7 en 8, wordt gedempt, maar niet opgeheven. Verder is de structurele elementen van de vector backbones van de BNT162b2 zijn geoptimaliseerd voor langdurig en sterk translatie van het voor antigeen coderende RNA. De potentie van het RNA-vaccin wordt verder geoptimaliseerd door het RNA in te kapselen in lipide nano deeltjes (LNP's), die het RNA beschermen tegen afbraak door RNAsen en transfectie van de gastheer mogelijk maken cellen na intramusculaire (im) levering. Het functionele en ioniseerbare lipide, ALC-0315, wordt geïdentificeerd als: de primaire aandrijver van levering omdat het de LNP's in staat stelt een neutrale lading te hebben in een fysiologische omgeving om internalisatie te vergemakkelijken; de endosomale omgeving vertoont een positieve lading en triggerd daarom de translocatie van RNA naar het cytosol (Midoux & Pichon, 2015; Hassett et al, 2019; Patel et al, 2019); ALC-0159 is opgenomen in de formulering om een sterische barrière te vormen tegen: 1) vergemakkelijken de controle van de deeltjesgrootte en homogeniteit tijdens productie en productopslag, en 2) reguleren de associatie van plasma en eiwitten met het LNP-oppervlak. De samenstelling van de LNP's kan ook de distributie van geïnjecteerde BNT162b2 beïnvloeden. Bovendien kan niet worden uitgesloten dat de LNP samenstelling draagt bij aan de algehele immunogeniciteit. Toediening van LNP-geformuleerde RNA-vaccins IM resulteert in voorbijgaande lokale ontsteking die drijft rekrutering van neutrofielen en antieenpresenterende cellen (APC's) naar de plaats van levering. Geworven APC's zijn in staat tot LNP-opname en eiwitexpressie en kunnen vervolgens migreren naar de lokale drainage lymfeklieren waar T-cel priming plaatsvindt. In het algemeen is het mRNA na endocytose van LNP's vrijgegeven van het endosoom in het cytosol van de gastheer cel (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). De proces van een RNA-vaccin opgewekte immuunrespons is aangetoond in zowel muizen als niet-menselijke primaatmodellen (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Primaire farmacodynamische onderzoeken

Primaire farmacodynamische onderzoeken in vitro

Om de functionaliteit van het BNT162b2 (V9) RNA-gebaseerde product, eiwitexpressie, transfectie te bevestigen frequentie van BNT162b2 en celoppervlakte-expressie van het SARS-CoV-2 P2 S-eiwitantigeen was beoordeeld. BNT162b2 (V9) transfectie van HEK293T-cellen gaf aan dat SARS-CoV-2 P2 S correct was uitgedrukt op het celoppervlak, zoals aangegeven door flowcytometrie- en kleuring van niet-permeabiliseerde cellen met een anti-S1 monoklonaal antilichaam. Bovendien was de cellulaire lokalisatie van tot expressie gebracht S1-eiwit onderzocht. Het S-eiwit co-geïdentificeerd met een ER-marker, zoals gedetecteerd door immunofluorescentie experimenten in HEK293T-cellen die BNT162b2-RNA tot expressie brengen, wat suggereert dat het S-eiwit binnen wordt verwerkt de SEH. In een reeks ondersteunende onderzoeken werd onderzocht of BNT162b2-RNA codeert voor een aminozuur sequentie die op authentieke wijze de ACE2-bindingsplaats (RBD) tot expressie brengt. Recombinant P2S werd tot expressie gebracht van DNA dat codeert voor dezelfde aminozuursequentie als waar BNT162b2 RNA voor codeert. Flowcytometrie kleuring met spike-eiwit (S)-bindende middelen, zoals humaan ACE2 en monoklonale antilichamen waarvan bekend is dat ze binden aan authentiek S-eiwit wezen allemaal op een authentiek gerepresenteerd P2S-eiwit en ACE2-bindingsplaats. Lage nanomolaire affiniteit van P2S-binding aan ACE2 PD en B38 mAb werd aangetoond met het gebruik van biolaag interferometrie. Om het P2-spike-eiwit verder structureel te karakteriseren, een cryo-elektronenmicroscopie (cryoEM) onderzoek van gezuiverd P2S, tot expressie gebracht uit DNA, werd uitgevoerd. De cryoEM onthulde, volgens

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 43/140

de aanvrager, een deeltjespopulatie die sterk lijkt op de prefusieconformatie van de SARS-CoV-2-piek eiwit. Door een eerder gepubliceerd atoommodel aan te passen aan een bewerkte en verfijnde cryoEM-dataset, er werd een herbouwd model verkregen dat een goede overeenkomst vertoonde met gerapporteerde structuren van prefusie over de volledige lengte wildtype S en zijn ectodomein met P2-mutaties. In de prefusietoestand ondergaan de RBD schamierachtige conformationele bewegingen en kan ofwel in een "omhoog" positie zijn (open voor receptorbinding) of in a "omlaag" positie (gesloten voor receptorbinding). Driedimensionale classificatie van de dataset toonde a klasse van deeltjes die in de conformatie één RBD 'up' en twee RBD 'down' was. Dit deels open conformatie vertegenwoordigde 20,4% van de trimere moleculen. De rest was in het geheel RBD 'down' conformatie. Hoewel krachtige neutraliserende epitopen zijn beschreven wanneer de RBD zich in de "heads down" gesloten conformatie, de "heads up" receptor toegankelijke conformatie legt een potentieel grotere reikwijdte van neutraliserende antilichaamdoelen. Er wordt geconcludeerd dat antilichamen tegen zowel de op- en neerwaartse conformaties zullen mogelijk worden gevormd bij immunisatie met de P2S-codering BNT162b2. *Primaire farmacodynamische onderzoeken in vivo* De humorale en cellulaire immuunrespons na IM toediening van BNT162b2 (V9) was onderzocht bij muizen en niet-menselijke primaten. De keuze en relevantie van de muis voor farmacologische diemodelstudies waren gebaseerd op de diepgaande kennis over de geschiktheid, doserings- en immunisatieregime van BALB/c-muizen voor op RNA gebaseerde vaccinontwikkeling. niet-menselijk primaten werden gekozen omdat ze een soort van hogere orde zijn, nauwer verwant aan de mens, wat: kunnen de immuunresponsen bij mensen beter weerspiegelen. De selectie van ratten als de toxicologische testsoort is: consistent met de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) over niet-klinische evaluatie van vaccins (WHO, 2005). De documenten bevelen aan om vaccintoxiciteitsonderzoeken uit te voeren bij een soort die een immuunrespons op het vaccin veroorzaakt. De Wistar Han (WH) rat ontwikkelde een antigeen-specifieke immuunrespons na BNT162b2-vaccinatie. Balb/c, vrouwtjes werden op dag 0 IM geïmmuniseerd met 0,2, 1 of 5 µg RNA/dier van BNT162b2 (V9), of

met alleen buffer (n=8). Bloedmonsters werden verzameld op dag 7, 14, 21 en 28 na immunisatie. De IgG-antilichaamrespons op SARS-CoV-2-RBD of S1 werd geanalyseerd met ELISA. Immunisatie met BNT162b2 induceerde IgG's die bonden aan S1 en RBD, zoals gedetecteerd door ELISA, en op dag 28 na immunisatie vertoonde een bindingsaffiniteit van respectievelijk KD 12 nM of 0,99 nM (geometrisch gemiddelde), als gedetecteerd door oppervlakteplasmonresonantie.

Om de antilichaamrespons op BNT162b2 en zijn potentiële vermogen om SARS te verminderen verder te karakteriseren, CoV-2-infecties, een pseudo-virustype neutralisatietest (pVNT) werd gebruikt als een surrogaat van virus neutralisatie, aangezien onderzoeken met authentiek SARS-CoV-2 een BSL3-insluiting vereisen. De pVNT was gebaseerd op een recombinante replicatiedeficiente vector van het vesiculaire stomatitisvirus (VSV) die was gepeseudotyperd met SARS-CoV-2 S-eiwit volgens gepubliceerde protocollen. Een dosisafhankelijke verhogingen in SARS-CoV-2-S werden neutraliserende antilichamen tegen VSV waargenomen in sera van BNT162b2-geïmmuniseerde muizen. Op dag 14 was het verschil tussen de groep behandeld met 5 µg RNA en de buffer controle was statistisch significant (p = 0,0010). Op dag 21 en 28, de verschillen van de groepen behandeld met 1 µg en 5 µg BNT162b2 vergeleken met de buffercontrole waren statistisch significant. De relevantie van de pseudovirus-assay voor authentiek SARS-CoV-2 werd niet besproken. Voor technisch: redenen was het niet mogelijk om een verhouding van neutraliserende tot niet-neutraliserende antilichamen te bepalen. Immunisatie van muizen met BNT162b2 induceerde ook IFN-γ-uitscheidende cellen van zowel de CD4+ als de CD8+ T-cel subsets. Dit werd aangetoond door ELISPOT na *ex vivo* herstimulatie van splenocyten met een S-eiwit overlappende peptidepool Dag 28 na immunisatie. Cytokineprofilering werd ook uitgevoerd door Multiplexanalyse van cytokine-afgifte vanaf de dag 28 Splenocyten. Hoge niveaus van de Th1-cytokinen IFNγ en IL-2, maar minieme hoeveelheden van de Th2-cytokinen IL-4, IL-5 en IL-13 werden gedetecteerd na hernieuwde stimulatie met S maar niet RBD overlappende peptidemix. De veel hogere immuun cellulaire reacties

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 44/140

opgewekt tegen het S1-eiwit in vergelijking met het RBD-domein kan worden verklaard door de aanwezigheid van significant meer T-celreceptoren in de grotere S-peptidemix van volledige lengte (bovendien bedekt S1 de RBD domein). Benadrukt moet worden dat cellulaire immuunreactiviteit veel belangrijker is tegen S1 dan tegen het RBD-domein, waar neutraliserende antilichamen belangrijker zijn voor het laatste. In bovendien werd een verhoogde secretie van TNFα, GM-CSF, IL-1β, IL-12p70 en IL-18 geregistreerd na hernieuwde stimulatie. Om het immunofenotype van B- en T-cellen in lymfeklieren te karakteriseren van muizen die waren geïmmuniseerd met BNT162b2 (V9), werden B- en T-celsubsets in drainerende lymfeklieren gekwantificeerd door flowcytometrie 12 dagen na immunisatie. Hogere aantallen B-cellen werden waargenomen in de monsters van muizen die BNT162b2 kregen vergeleken met controles. Dat omvatte plasmacellen, klasse geschakelde IgG1- en IgG2a-positieve B-cellen en kiemcentrum B-cellen. T-celtellingen waren verhoogd, met name het aantal T-folliculaire helpercellen (Th), inclusief subsets met ICOS-upregulatie, die spelen een essentiële rol bij de vorming van kiemcentra (Hutloff 2015).

In de studies bij niet-menselijke primaten (rhesus makaken) bleek BNT162b2 (V9) immunogeen te zijn na intramusculaire toediening. De serumconcentraties van zowel S1-binding als SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiters waren minstens een orde van grootte hoger na BNT162b2-immunisatie van resusapen dan voor het panel van SARS-CoV-2 herstellende menselijke sera. In deze studie, totaal antilichaamrespons wordt gemeten met behulp van een luminex-assay en de resultaten worden uitgedrukt in E/ml en voor de de resultaten van de neutralisatietest worden uitgedrukt in VNT 50.

Antigeenspecifieke S-reactieve T-celrespons na BNT162b2-immunisatie van de makaken was gemeten door ELISPOT en ICS. Terwijl S-specifieke T-cellen laag tot niet detecteerbaar waren bij naïeve dieren, sterke IFNγ maar minimale IL-4 ELISPOT-responsen werden gedetecteerd na de tweede dosis van 30 of 100 µg de BNT162b2. Intracellulaire kleuring (ICS) bevestigde dat BNT162b2-immunisatie sterke S-specifieke IFNγ-producerende T-celreacties, waaronder een hogere frequentie van CD4+ T-cellen die produceerden IFNγ, IL-2 of TNF-alfa maar een lagere frequentie van CD4+ cellen die IL-4 produceren. Een S-specifieke IFNγ het produceren van CD8+ T-celresponsen werd ook geregistreerd.

Een challenge-onderzoek bij resusapen werd uitgevoerd als niet-klinische proof of concept (PoC). rhesus makaken delen een 100% homologie met de menselijke ACE2-sequentie die interageert met de RBD van de S-eiwit. Met BNT162b2 (V9) geïmmuniseerde makaken werden intranasaal uitgedaagd met SARS-CoV-2 en intratracheaal 55 dagen na de tweede immunisatie met BNT162b2. Rhesus makaken waren geïmmuniseerd op dag 0 en 21, om aan te sluiten bij het klinische vaccinatieregime. Een andere COVID-19-vaccinandidaten hebben verschillende prime-boost-intervallen, zoals 4 weken voor beide ChAdOx1 (Graham et al., 2020) en mRNA-1273 (Corbett et al., 2020). Op het moment van de uitdaging, SARS-CoV-2 neutraliserende titers varieerden van 260 tot 1004 in de met BNT162b2 (V9) geïmmuniseerde dieren. Neutraliseren titers waren niet detecteerbaar bij dieren uit de controle-geïmmuniseerde en schildwachtgroepen. De aanwezigheid van SARS-CoV-2-RNA werd gevolgd door nasale en orofaryngeale (OP) uitstrijkjes en bronchoalveolaire lavage (BAL). Viraal RNA werd gedetecteerd in BAL-vloeistof van 2 van de 3 controle-geïmmuniseerde makaken op dag 3 na uitdaging en vanaf 1 van 3, op dag 6. Op geen enkel tijdstip werd viraal RNA gedetecteerd in BAL-vloeistof van de met BNT162b2 (V9) geïmmuniseerde en met SARS-CoV-2 uitgedaagde makaken. Het verschil in virale RNA-detectie in BAL-vloeistof tussen BNT162b2-geïmmuniseerde en controle-geïmmuniseerde resusapen na challenge is statistisch significant (p=0,0014). Van controle-geïmmuniseerde makaken, viraal RNA werd gedetecteerd in neusuitstrijkjes verkregen op dag 1, 3 en 6 na SARS-CoV-2-uitdaging; van BNT162b2 (V9)-geïmmuniseerde makaken, viraal RNA werd alleen gedetecteerd in neusuitstrijkjes verkregen op dag 1 na challenge en niet in uitstrijkjes die op dag 3 of daarna zijn verkregen. Het patroon van virale RNA-detectie van OP-swabs was vergelijkbaar met die voor neuswabs. Geen tekenen van viraal RNA gedetecteerd door vaccin opgewekt ziekteversterking werden waargenomen. De virale RNA-niveaus tussen controle-geïmmuniseerd en BNT162b2-geïmmuniseerde dieren na challenge werden vergeleken door een niet-parametrische analyse (Friedman's test), en de p-waarden zijn 0,0014 voor BAL-vloeistof, 0,2622 voor neusuitstrijkjes en 0,0007 voor OP-uitstrijkjes.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 45/140

Ondanks de aanwezigheid van viraal RNA in BAL-vloeistof van uitgedaagde controledieren, was geen van de uitgedaagde dieren, geïmmuniseerd of onder controle, klinische ziekteverschijnselen vertoonden (gewichtsverandering, lichaamstemperatuur verandering, zuurstofsaturnatie in het bloed en hartslag). De aanvrager concludeerde dat de afwezigheid van klinische symptomen in elk van de uitgedaagde dieren, geïmmuniseerd of gecontroleerd, ondanks de aanwezigheid van viraal RNA in BAL-vloeistof van uitgedaagde controledieren, geeft aan dat het 2-4 jaar oude mannelijke resusaap-uitdagingmodel lijkt een infectiemodel te zijn, maar geen klinisch ziektemodel. Echter, een nader onderzoek door longröntgenfoto en computertomografie (CT) werd uitgevoerd. Radiografisch bewijs van pulmonale afwijking werd waargenomen bij uitgedaagde controles, maar niet bij onbetwiste schildwachten noch in uitgedaagde BNT162b2-geïmmuniseerde dieren behalve een CT-scoresignaal in 1 van de 6 pre-infectie en 2 uit van zes op dag 10/EOP in met BNT162b geïmmuniseerde dieren. Het CT-scoresignaal was op hetzelfde niveau als de controle op dag 10/EOP. Er werd geen radiografisch bewijs van door vaccin opgewekte verhoogde ziekte waargenomen.

Secundaire farmacodynamische onderzoeken

Er zijn geen secundaire farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd met BNT162b2, wat acceptabel is voor de CHMP.

Onderzoek naar veiligheidsfarmacologie

Er zijn geen farmacologische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd met BNT162b2. De aanvrager verwijst naar dat ze zijn: volgens de WHO-richtlijn niet noodzakelijk geacht (WHO, 2005). Verder geen bevindingen over vitale orgaanfuncties zijn vastgelegd in de toxicologische onderzoeken met herhaalde doses. Dus de afwezigheid van veiligheidsfarmacologische onderzoeken worden goedgekeurd door het CHMP.

Onderzoek naar farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen

Er zijn geen farmacodynamische geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met BNT162b2. Dit is in overeenstemming met het CHMP.

2.3.2. Farmacokinetiek

De aanvrager heeft de farmacokinetiek van de twee nieuwe LNP-hulpstoffen ALC-0315, bepaald (aminolipid) en ALC-0159 (PEG-lipide) in plasma en lever, evenals hun eliminatie en metabolisme bij ratten. Verder heeft de aanvrager de biodistributie van de twee nieuwe lipiden (bij ratten) en de biodistributie van een LNP-geformuleerd surrogaat luciferase RNA in muizen (IV), evenals de biodistributie van [3 H] gemerkte lipide-nanodeeltjes Formulering mRNA in ratten (IM). Er zijn geen traditionele farmacokinetische of biodistributiestudies uitgevoerd met het vaccin kandidaat BNT162b2.

In onderzoek PF-07302048_06Jul20_072424 heeft de aanvrager een gekwalificeerde LC-MS/MS-methode gebruikt om kwantificering van de twee nieuwe LNP-hulpstoffen ondersteunen. De bioanalysemethoden lijken adequaat te zijn gekarakteriseerd en gevalideerd voor gebruik in de GLP-onderzoeken.

PK-onderzoeken met de twee nieuwe LNP-hulpstoffen ALC-0315 en ALC-0159:

Wistar Han-ratten werden IV bolus geïnjecteerd met LNP geformuleerd luciferase-coderend RNA bij 1 mg/kg en

ALC-0315 en ALC-0159 concentraties bij respectievelijk 15,3 mg/kg en 1,96 mg/kg. ALC-0315 en ALC-0159-spiegels in plasma, lever, urine en feces werden op verschillende tijdstippen geanalyseerd met LC-MS/MS tot 2 weken.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 46/140

ALC-0315 en ALC-0159 werden gedurende de eerste 24 uur snel uit het plasma geklaard met een aanvankelijke $t_{1/2}$ van respectievelijk 1,62 en 1,72 uur. 24 uur na dosering, minder dan 1% van het maximale plasma concentraties bleven. Een langzamere klaring werd waargenomen na 24 uur met ALC-0315 en ALC-0159 terminale eliminatie- $t_{1/2}$ van respectievelijk 139 en 72,7 uur. Na plasmaklaring lijkt de lever het belangrijkste orgaan te zijn waaraan ALC-0315 en ALC-0159 distribueren. De aanvrager heeft het percentage van de dosis dat naar de lever wordt gedistribueerd geschat op ~60% voor ALC-0315 en ~20% voor ALC-0159. De waargenomen leverdistributie komt overeen met de waarnemingen van de biodistributiestudie en de toxicologie bij herhaalde dosering, beide met IM-toediening. Voor ALC-0315 (aminolipide) was de maximaal gedetecteerde concentratie in de lever (294 μ g lever) bereikt 3 uur na IV-injectie. ALC-0315 werd langzaam uit de lever geëlimineerd en na 2 weken de concentratie van ALC-0315 was nog steeds ~ 25% van de maximale concentratie, wat aangeeft dat ALC-0315 zou binnen ongeveer 6 weken uit de rattenlever worden geëlimineerd. Voor ALC-0159 (PEG-lipide), het maximum gedetecteerde concentratie in de lever (15,2 μ g lever) werd 30 minuten na IV-injectie bereikt. ALC-0159, werd sneller uit de lever geëlimineerd dan ALC-0315 en na 2 weken was de concentratie van ALC-0159 was slechts ~0,04% van de maximaal gedetecteerde concentratie. De aanvrager is gevraagd om: bespreek de lange halfwaardetijd van ALC-0315 en het effect ervan, discussie over de vergelijking met patisiran, als evenals de impact op de boosts en de duur van de anticonceptie na de behandeling. De aanvrager beschouwd: dat er geen niet-klinische veiligheidsproblemen waren op basis van toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij doses (op a mg/kg basis) veel hoger dan toegediend aan mensen; dit was acceptabel voor het CHMP. Beide patisiran-lipiden vertoonden een in wezen vergelijkbaar PK-profiel in de kliniek met een sterk bifasisch profiel en lange terminale halfwaardetijden. Volgens verzoekster is het moeilijk om de farmacokinetische gegevens en daarom om de veiligheid van deze moleculen te begrijpen, buiten beschouwing van dosis. Er is een groot dosisverschil tussen de humane BNT162b2-dosis en de dosis die wordt gebruikt in de toxiciteitsonderzoeken (300-1000x) die een aanvaardbare veiligheidsmarge opleveren. Bovendien is volgens de aanvrager gezien het grote verschil in dosis tussen de toxiciteitsonderzoeken en de klinisch effectieve dosis (300-1000x), is het onwaarschijnlijk dat de toediening van een boosterdosis zal leiden tot een aanzienlijke accumulatie. Ten slotte is de aanvrager van mening dat deze resultaten ondersteunen geen vereisten voor anticonceptie. Het CHMP vond dit standpunt acceptabel. Hoewel er geen detecteerbare uitscheiding van beide lipiden in de urine was, was het percentage uitgescheiden dosis onveranderd in feces was ~1% voor ALC-0315 en ~50% voor ALC-0159.

Biodistributie van een LNP-geformuleerde luciferase-surrogaatreporter:

Om de biodistributie van het LNP-geformuleerde modRNA te bepalen, heeft de aanvrager de distributie van het modRNA in twee verschillende niet-GLP-onderzoeken, bij muizen en ratten, bepaalde de biodistributie van a surrogaat luciferase modRNA geformuleerd met een LNP met identieke lipidesamenstelling gebruikt in BNT162b2 (muisstudie) of de biodistributie van een [3H]-gelabelde Lipid Nanoparticle-mRNA-formulering (rat studie).

De muisstudie gebruikte drie vrouwelijke BALB-c-muizen per groep en de expressie van luciferase-eiwit was bepaald door *in vivo* bioluminescentie-uitelingen met behulp van een *In Vivo* Imaging System (IVIS) volgens: injectie van het luciferasesubstraat luciferine. De uitelingen werden uitgevoerd om 6h, 24h, 48h, 72h, 6d en 9 dagen na IM injectie (beoogde klinische route) in het rechter- en linkerachterbeen met elk 1 μ g (totaal 2 g) LNP-geformuleerd luciferase-RNA. *In vivo* luciferase-expressie werd gedetecteerd op verschillende tijdstippen op de injectieplaatsen en in de lever regio die afvoer naar de lever aangeeft. Zoals verwacht met een mRNA-product, is de luciferase-expressie was van voorbijaande aard en nam in de loop van de tijd af. Luciferase-signalen op de injectieplaatsen, hoogstwaarschijnlijk reflecterend distributie naar de lymfeklieren die de injectieplaatsen draineren, piek 6 uur na injectie met signalen van

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 47/140

ongeveer 10.000 keer buffercontroledieren. Het signaal nam langzaam af tijdens de eerste 72 uur en na 6 en 9 dagen waren de signalen verder verzwakt tot ongeveer 18 en 7 maal de signalen die zijn verkregen van dieren die zijn geïnjecteerd met buffercontrole. De signalen uit het levergebied bereikten een piek 6 uur na injectie en daalden tot achtergrondniveau's 48 uur na injectie. De leverexpressie ondersteunt ook de gegevens uit het PK-onderzoek bij ratten en de bevindingen in de toxicologische studie met herhaalde doses bij ratten die reversibele levervacuolatie en verhoogde γ GGT-niveaus. De biodistributie werd ook bestudeerd bij ratten met behulp van radioactief gelabeld LNP en luciferase modRNA (studie: 185350). De radiolabelingsgegevens, die de distributie naar bloed, plasma en geselecteerde weefsels meten, van IM injectie van een enkele dosis van 50 μ g mRNA gedurende een periode van 48 uur wordt als gevoeliger beschouwd dan de bioluminescentiemethode en duiden op een breder biodistributiepatroon dan werd waargenomen met bioluminescentie. Gedurende 48 uur vond distributie van de injectieplaats naar de meeste weefsels plaats, waarbij de meeste weefsels vertonen een lage radioactiviteit. Radioactiviteit werd gedetecteerd in de meeste weefsels vanaf het eerste tijdstip (0,25 uur) en de resultaten ondersteunen dat injectieplaatsen en de lever zijn de belangrijkste distributieplaatsen. De grootste gemiddelde concentratie was gevonden op de injectieplaatsen op elk tijdstip bij beide geslachten. Lage niveaus van radioactiviteit waren gedetecteerd in de meeste weefsels, waarbij de hoogste spiegels in plasma 1-4 uur na de dosis werden waargenomen. Meer dan 48 uur werd distributie voornamelijk waargenomen naar lever, bijnieren, milt en eierstokken, met een maximum concentraties waargenomen 8-48 uur na de dosis. Totaal herstel (% van geïnjecteerde dosis) van radioactief gemerkt LNP+modRNA buiten de injectieplaats was het grootst in de lever (tot 21,5%) en was veel minder in milt (\leq 1.1%), bijnieren (\leq 0.1%) en eierstokken (\leq 0.1%). De gemiddelde concentraties en weefsel distributiepatroon waren in grote lijnen vergelijkbaar tussen de geslachten. Geen bewijs van vaccingerelateerd macroscopische of microscopische bevindingen werden gevonden in de eierstokken in de toxiciteitsstudies met herhaalde dosering (onderzoek 38166 en onderzoek 20GR142) en in het DART-onderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid vastgesteld.

Immunogeniciteit van een door LNP geformuleerd luciferase-modRNA:

Activering van het aangeboren immuunsysteem na IM-injectie van een LNP-geformuleerde luciferasereporter RNA in muizen werd beoordeeld in een op Luminex gebaseerde multiplextest met serummonsters (dag -1 (pre), 6 h en dag 9) werden getest op niveaus van de volgende chemokinen en cytokinen: MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-1 β , IP-10. De aanvrager testte 3 verschillende LNPs, allemaal geformuleerd samen met luciferase-RNA. De resultaten suggereren dat de LNP-formulering die wordt gebruikt in BNT162b2 (LNP8) licht verhoogde niveaus van MCP-1, IL-6 en IP-10 6 uur na immunisatie. Alle chemokine/cytokine niveaus daalden tot achtergrondniveau's op dag 9. Naast aangeboren immuunactivatie, was LNP geformuleerd luciferase modRNA in staat om IFN- γ te induceren T-celreacties (wanneer uitgedaagd met MHC I-specifieke luciferase-peptidepools) gemeten in splenocyten geïsoleerd uit de muizen op dag 9. Het door LNP geformuleerde luciferase-modRNA induceerde de vorming van luciferase-specifieke IgG's zoals gemeten met ELISA. In een aanvullend hPBMc-onderzoek (R-20-0357) waren over het algemeen lage niveaus van pro-inflammatoire cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) en lage of gemiddelde niveaus van chemokinen (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) werden uitgescheiden wanneer getest in een verkennende *in vitro* reactogeniciteitstest met behulp van menselijke PBMc's van drie donoren. IP-10, MIP-1b, MCP-1 bleken verhoogd te zijn bij donoren vanwege transfectie van antigeenpresentatie cellen na infectie.

Metabolisme van de twee nieuwe LNP-hulpstoffen ALC-0315 en ALC-0159:

Metabolismestudies werden uitgevoerd om de twee nieuwe lipiden in de LNP, ALC-0315 (aminolipide) te evalueren en ALC-0159 (PEG-lipide). Er zijn geen metabole onderzoeken uitgevoerd met het modRNA of de andere twee lipiden van de LNP. Over het algemeen lijkt het erop dat zowel ALC-0159 als ALC-0315 worden gemetaboliseerd door hydrolytische

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 48/140

metabolisme van respectievelijk de amide- of esterfunctionaliteit, en dit hydrolytische metabolisme is waargenomen bij de beoordeelde soorten. Het metabolisme van de nieuwe hulpstoffen, ALC-0159 en ALC-0315, werd *in vitro* onderzocht met bloed, lever S9-fractionen en hepatocyten, allemaal van muis, rat, aap en mens. *Het in vivo* metabolisme

werd onderzocht in plasma, urine, feces en lever van ratten uit een farmacokinetisch onderzoek bij ratten, waarbij a luciferase-coderend modRNA geformuleerd in een LNP werd gebruikt.

Metabolisme van ALC-0315 lijkt plaats te vinden via twee opeenvolgende esterhydrolysereacties, die eerst opleveren de monoester metaboliet gevolgd door de dubbel gedeësterificeerde metaboliet. De monoester metaboliet werd *in vitro* waargenomen *in rattenbloed* , de S9-fractie van apen en *in vivo* in rattenplasma en rattenlever. De dubbel gedeësterificeerde metaboliet werd *in vitro* waargenomen in muizen- en rattenbloed, apenlever S9 fractie, en *in vivo* in rattenplasma, urine, feces en lever. Daaropvolgend metabolisme van de dubbel gede-versterde metaboliet resulteerde in een glucuronidemetaboliet die alleen in de urine werd waargenomen vanaf de farmacokinetisch onderzoek bij ratten. Bovendien, 6-hexyldecaanzuur, het zuurproduct van beide hydrolyse reacties van ALC-0315, werd *in vitro* geïdentificeerd in muizen- en rattenbloed ; muis, rat, aap en mens hepatocyten; muis, rat en humane lever S9 fracties; en *in vivo* in rattenplasma.

ALC-0315 was stabiel gedurende 120 min (>93% resterend) in levermicrosomen en S9-fracties en langer 240 min (>93% resterend) in hepatocyten in alle soorten en testsystemen.

De primaire metabolismeroute voor ALC-0159 lijkt de hydrolyse van amidebindingen te omvatten die *N* , *N* - ditetradecylamine. Deze metaboliet werd geïdentificeerd in bloed van muizen en ratten, evenals in hepatocyten en lever S9 van muis, rat, aap en mens.

ALC-0159 was stabiel gedurende 120 min (>82% resterend) in levermicrosomen en S9-fracties en langer 240 min (> 87% resterend) in hepatocyten in alle soorten en testsystemen.

Uitscheiding van de twee nieuwe LNP-hulpstoffen ALC-0315 en ALC-0159:

Uitscheiding van de twee nieuwe lipiden in de LNP, ALC-0315 (aminolipid) en ALC-0159 (PEG-lipide) was bestudeerd in de PK-studie bij ratten. Er zijn geen excretiestudies uitgevoerd met het modRNA of de andere twee lipiden van de LNP die door het CHMP als aanvaardbaar worden beschouwd.

Hoewel er geen detecteerbare uitscheiding van beide lipiden in de urine was, was het percentage uitgescheiden dosissen onveranderd in feces was ~1% voor ALC-0315 en ~50% voor ALC-0159. Aangezien bijna geen onveranderd ALC-3015 werd gedetecteerd in urine of feces, het metabolisme kan een grotere rol spelen bij de eliminatie van ALC-0315 dan ALC-0159.

2.3.3. Toxicologie

Het toxicologische dossier voor BNT162b2 is gebaseerd op in totaal drie cruciale toxicologische experimentele studies; twee toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten en één DART-fertiliteit-EFD-onderzoek bij ratten. De teststof in de toxiciteitsstudies met herhaalde dosering is BNT162b2 (100 µg van variant 8 in één studie (studie 38166) en 30 µg van de klinisch relevante variant 9 in de tweede studie (studie 20GR142)), die bestaat uit a gemodificeerd RNA in een lipide nanodeeltjes (LNP) formulering. De verschillen tussen de varianten zijn te wijten aan: codon optimalisatie. De LNP bevat vier hulpstoffen, waarvan er twee als nieuw worden beschouwd (ALC-0315 en ALC-0159).

Toxiciteit bij herhaalde dosering

De twee algemene toxiciteitsstudies onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering hadden betrekking op IM-blootstelling van Han Wistar-ratten aan BNT162b2 voor in totaal 17 dagen (drie wekelijkse toedieningen) gevolgd door drie weken herstel. Over het algemeen is de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 49/140

studieontwerpen omvatten slechts een enkele experimentele groep met elk een variant van BNT162b2 (V8 of V9 variant), zonder dosis-responsbeoordeling of specifieke experimentele groepen voor de LNP alleen of zijn nieuwe hulpstoffen. Er werden geen teststofgerelateerde mortaliteit of klinische symptomen waargenomen (behalve een lichte verhoging [$<1^{\circ}\text{C}$] in lichaamstemperatuur). Er werden geen oogheelkundige en auditieve effecten gevonden. Het dier model naar keuze, de rat, is niet beoordeeld in het farmacologische dossier maar een beperkte absorptie-/distributiestudie is uitgevoerd in het farmacokinetiekdossier. immunogeniteit was beoordeeld in de toxicologische studies.

Lichaamsgewicht en voedselinname : blootstelling genereerde statistisch gezien een lichte afname van het absolute BW significant bij D9 (-6,8% tot -11,3%; BNT162b2 V8) of een zwakke toename van het lichaamsgewicht reductie [BNT162b2 v9]. Er werden geen veranderingen in de voedselinname waargenomen.

Bruto pathologie en orgaangewichten: bij 100ug BNT162b2 V8 en 30ug BNT162b2 V9 is het weefsel aan de injectieplaats was verdikt/vergroot met oedeem en erytheem aan het einde van de blootstelling in een reversibele manier. De milt was vergroot (omkeerbaar) tot 60% voor zowel vaccinvarianten als doses.

Er was ook een vergroting van de drainerende en inguinale lymfeklieren bij 100ug (BNT162b2 V8).

Over het algemeen waren er tekenen van een significante immuunrespons die waarschijnlijk verband houdt met de teststof. Er was een trend van licht vergrote lever bij vrouwen bij 100 ug (BNT162b2 V8) maar niet bij 30 ug (BNT162b2 V9).

Histopathologie : bij 100 ug BNT162b2 V8 waren er waarnemingen van verschillende ontstekingsverschijnselen aan de injectieplaats (bijv. fibrose, myovezeldegeneratie, oedeem, subcutisontsteking en epidermis hyperplasie). Ook was er een ontsteking van het perineurale weefsel van de heupzenuw en omgeving tot bij de meeste ratten op d17. Het beenmerg vertoonde verhoogde cellulariteit en de lymfeklieren vertoonden plasmacytose, ontsteking en verhoogde cellulariteit. De milt bleek verhoogd hematopoëse bij de helft van de dieren op d17. De lever vertoonde hepatocellulaire periportale vacuolatie op d17 (volledig omgekeerd tijdens herstel), wat mogelijk verband houdt met de hepatische klaring van ALC0315. Histopathologie beoordeling van 30ug BNT162b2 V9 genereerde vergelijkbare resultaten als 100ug BNT162b2 V8, hoewel niet op als uitgebreid niveau (mogelijk door een lagere dosis). Minimale tot matige ontsteking en oedeem was waargenomen op de injectieplaats (meestal verdwenen na ~3d). Er was een minimale tot matige toename cellulariteit van plasmacellen in de lymfeklieren en cellulariteit van het kliercentrum plus hematopoëtische cel cellulariteit in de milt op d17 (omkeerbaar aan het einde van herstel). Er was een minimale toename van de cellulariteit in het beenmerg. Omkeerbare vacuolisatie in de lever werd ook waargenomen.

De aanvrager legde uit dat peri-portale levervacuolisatie werd waargenomen in beide hoofdonderzoeken, maar dat dit niet het geval is niet gerelateerd aan enig microscopisch bewijs van lever-/galletsel bij dieren (cellulaire hypertrofie, ontsteking) noch enige klinische gegevens uit fase 1-onderzoek. Vacuolen worden door de aanvrager beschouwd als een resultaat van ALC-0315-accumulatie in de lever en niet van PEG.

Een nieuwe bevinding bij 30 ug was een minimale extra-capsulaire ontsteking in de gewrichten op d17.

Bovendien werden verhogingen van neutrofielen, monocyten, eosinofielen en basofielen waargenomen in onderzoek 20GR142. Voor de aanvrager zijn verhogingen van neutrofielen, monocyten, eosinofielen en basofielen waargenomen in het onderzoek 20GR142 was gerelateerd aan de ontstekings-/immuunrespons op toediening van BNT162b2.

Soortgelijke bevindingen werden ook geïdentificeerd in onderzoek 38166 bij dieren die 100 g BNT162b2 kregen toegediend. De aanvrager verklaarde dat de toename van eosinofielen en basofielen een klein onderdeel is van de inflammatoir leukogram, dat wordt gedomineerd door toename van neutrofielen. De aanvrager heeft ook geïnformeerd dat karakterisering van grote ongekleurde cellen niet is uitgevoerd sinds de identificatie van deze cellen geeft geen aanvullende informatie. Het CHMP vond dit acceptabel.

Immunogeniteit : Behandeling van ratten met 100 ug BNT162b2 V8 gegenereerd SARS-CoV-2 neutraliserend titers (gebaseerd op een op vesiculair stomatitisvirus (VSV) gebaseerde pseudovirusneutralisatietest) en IgG antilichamen tegen het S1-fragment en de RBD (gebaseerd op ELISA) in serummonsters. Behandeling van

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 50/140

ratten met 30 ug BNT162b2 V9 genereerden SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen (geen pseudovirus neutralisatietest).

Hematologie : bij 30ug BNT162b2 V9 en 100ug BNT162b2 V8 was er een matige tot sterke vermindering van reticulocyten (48-74%, niet gespecificeerd voor V9) gekoppeld aan parameters voor verlaagde rode bloedcelmassa (RBC, HGB en HCT). Er was een matige tot sterke toename (> 100%) in grote niet-geclassificeerde cellen [LUC], neutrofielen, eosinofielen, basofielen en fibrinogeen die mogelijk verband houden met de ontstekingsreactie/immunreactie. De veranderingen waren omkeerbaar. Er waren geen effecten op de stelling waargenomen voor V8, terwijl een lichte toename van fibrinogeen werd waargenomen met V8 en V9.

Klinische pathologie : een zeer sterke maar omkeerbare toename (>100%) in de pro-inflammatoire acute fase eiwitten in het bloed (A1AGP, A2M) werden gezien met zowel 30ug BNT162b2 V9 als 100ug BNT162b2 V8. Ook, indicatief voor pro-inflammatie, werd een lichte tot matige vermindering albumine/globuline-verhouding gezien voor beide varianten. Blootstelling aan V8 (100ug) genereerde verhoogde niveaus van γ GT (>200%) en verhoogde γ GT enzymactiviteit en verhoogde AST-niveaus (~19%). V9 (30ug) blootstelling leidde tot lichte tot matige verhogingen van AST- en ALP-spiegels (+20-100%), mogelijk indicatief voor levereffecten, maar geen veranderingen in γ GT niveaus. Er waren geen veranderingen in cytokineniveaus (IFN γ , TNFalpha, IL-1b, IL6, IL-10) na 100ug V8 blootstelling (niet gemeten voor V9). Voor 100ug V8 waren er geen veranderingen gemeten in urine, terwijl: er was een lichte tot matige verlaging van de pH voor 30 ug V9.

Genotoxiciteit

Er zijn geen genotoxiciteitsstudies overgelegd. Dit is acceptabel omdat de componenten van het vaccin formulering zijn lipiden en RNA waarvan niet wordt verwacht dat ze genotoxisch zijn.

De nieuwe hulpstof ALC-0159 bevat een potentiële acetamidegroep. Risicobeoordeling uitgevoerd door de

Aanvrager geeft aan dat het risico op genotoxiciteit met betrekking tot deze hulpstof zeer laag is op basis van literatuur gegevens waarbij genotoxiciteit van acetamide is geassocieerd met hoge doses en chronische toediening (≥ 1000 mg/kg/dag). Aangezien de hoeveelheid ALC-0159 hulpstof in het eindproduct laag is (50 μ g/dosis), is het de klaring is hoog en er worden slechts twee toedieningen van het product aanbevolen voor mensen, de Het genotoxiciteitsrisico zal naar verwachting zeer laag zijn.

Reproductietoxiciteit

In de DART-studie waren de gebruikte teststoffen BNT162b1, BNT162b2 en BNT162b3, die twee keer gegeven aan vrouwelijke ratten voor het begin van de paring en twee keer tijdens de dracht in de humane klinische dosis (30 μ g RNA/doseringsdag). De teststoffen werden intramusculair (IM) toegediend aan F0 vrouwelijke Wistar-ratten 21 en 14 dagen voor het begin van de paring (respectievelijk M-21 en M-14) en daarna op drachtdag (GD) 9 en GD20, voor in totaal 4 doses. Een subgroep werd beëindigd op GD21 en een andere (nest)groep werd beëindigd op PND21. SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiteren werden gevonden in de meerderheid van de vrouwtjes vlak voor de paring (M-14), bij de meeste vrouwtjes en foetussen aan het einde van de dracht (GD21), en bij de meeste nakomelingen aan het einde van de lactatie (PND21). Er was tijdelijk verminderd lichaamsgewichtstoename en voedselconsumptie na elke dosis. Geen effecten op de oestrische cyclus of vruchtbaarheid index werden waargenomen. Er was een toename ($\sim 2\times$) van pre-implantatieverlies (9,77%, vergeleken met .) controle 4,09%), hoewel dit binnen het historische bereik van controlegegevens lag (5,1%-11,5%), onder foetussen (van een totaal van n=21 moederdieren/nest), was er een zeer lage incidentie van gastroschisis, mond/kaak misvormingen, rechtszijdige aortaaboog en afwijkingen van de halswervels, hoewel deze bevindingen waren binnen historische controlegegevens. Wat betreft skeletbevindingen, had de blootgestelde groep vergelijkbare controlegroep niveaus van presacrale wervelbogen boventallige lumbale ribben, boventallige lumbale korte ribben, staartwervels aantal < 5). Er waren geen tekenen van nadelige effecten op de postnatale

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 51/140
pups (beëindigd op PND21). Opgemerkt wordt dat er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de placentaire transfer van BNT162b2. Deze informatie wordt weergegeven in rubriek 5.3 van de SmPC.

Lokale tolerantie

Er zijn geen specifieke lokale tolerantiestudies uitgevoerd; echter de beoordeling van lokale tolerantie werd uitgevoerd in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses. Bij 100ug BNT162b2 V8 was er meestal een lichte tot matige oedemen maar in sommige gevallen ernstig oedeem. De ernst nam toe met de 2e en 3e injecties. De gegevens voor blootstelling aan 30 ug BNT162b2 V9 wezen op minder ernstige maar vergelijkbare effecten.

2.3.4. Ecotoxiciteit/milieurisicobeoordeling

In overeenstemming met de CHMP-richtlijn over de milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (EMA/CHMP/SWP/4447100 Corr 2), vanwege hun aard zijn vaccins en lipiden onwaarschijnlijk leiden tot een aanzienlijk risico voor het milieu. Daarom zijn milieurisicobeoordelingsstudies: niet voorzien in deze aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, hetgeen als aanvaardbaar wordt beschouwd.

2.3.5. Discussie over niet-klinische aspecten

farmacologie

Het voorgestelde geneesmiddel is samengesteld uit een modRNA geformuleerd met functionele en structurele lipiden die lipide nanodeeltjes (LNP's) vormen, de laatste hebben als doel het modRNA te beschermen tegen afbraak en maken transfectie van het modRNA in gastheercellen mogelijk na IM-injectie. De compositie van de LNP's heeft waarschijnlijk invloed op de distributie van geïnjecteerd BNT162b2. Bovendien kan het niet worden uitgesloten de LNP-samenstelling draagt bij aan de algehele immunogeniciteit (zie ook toxicologie hieronder). Het algemene immuunactiverende werkingsmechanisme van LNP-geformuleerde RNA-vaccins is beschreven in: de literatuur. De toediening van LNP-geformuleerd RNA resulteert in een voorbijgaande lokale ontsteking die stimuleert de rekrutering van neutrofielen en antigeenpresenterende cellen (APC's) naar de plaats van levering. aangeworven APC's zijn in staat tot LNP-opname en eiwitexpressie en kunnen vervolgens migreren naar de lokale drainerende lymfeklieren waar T-cel priming plaatsvindt. In het algemeen wordt na endocytose van LNP's het mRNA wordt vrijgegeven uit het endosoom in het cytosol van de gastheercel (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). De proces van een RNA-vaccin opgewekte immuunrespons is aangetoond in zowel muizen als niet-menselijke primaatmodellen (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017). Of andere cellen dan professionele APC's het van het vaccin afgeleide spike-eiwit tijdelijk tot expressie kunnen brengen? en daarom vanuit theoretisch oogpunt, in vergelijking met met SARS-CoV-2 geïnfecteerde cellen, ook zou kunnen mogelijk doelwitten zijn voor eerder geprimeerde spike-eiwit-reactieve cytotoxische T-cellen, indien aanwezig, is dat niet bekend. Er zijn echter geen duidelijke tekenen van dergelijke nadelige farmacologische reacties geregistreerd in de toxiciteitsonderzoek bij herhaalde dosering of in klinische onderzoeken. In de klinische proef werd een tweede dosis toegediend aan patiënten die door de eerste dosis immunologisch waren geprimeerd. Bovendien is het in de klinische onderzoeken verschenen ongeveer 270 patiënten waarvan was aangetoond dat ze eerder seropositief waren voor SARS-COV-2 vaccinatie. In deze gevallen vond de expressie van het spike-eiwit op gastheercellen plaats in aanwezigheid van een geprimeerde immuunrespons op het spike-eiwit, maar geen duidelijke nadelige farmacologische respons heeft waargenomen. De lage hoeveelheid vaccinproduct in een enkele dosis kan de distributie van modRNA/LNP voornamelijk naar de injectieplaats en naar migrerende APC's. Door de voorbijgaande expressie van de modRNA, wordt geen aanhoudende expressie verwacht. Met betrekking tot de structurele en biofysische karakterisering van het modRNA, een schematische beschrijving: laat zien dat 5 verschillende sequenties zijn opgenomen in de BNT162b2, waarvan er twee coderende sequenties zijn.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 52/140
Met betrekking tot de eiwitexpressie verkregen uit de V8- en V9-varianten, specifieke immuunresponsen (totaal IgG-bindend Ab + neutraliserend Ab) werden op significante niveaus verkregen tegen het Spike S-eiwit bij dieren met beide varianten (bij muizen en ratten), wat wijst op de efficiëntie van de *in vivo* expressie van Spike S-eiwit. Er werd een aanvullend onderzoek verstrekt (R-20-0360) dat *in vitro*- eiwit verder aantoon uitdrukking. Transfectie-efficiëntie, expressiesnelheid en cellulaire levensvatbaarheid werden geanalyseerd in HEK293T cellen, na transfectie met verschillende constructen (saRNA, uRNA, modRNA V8 en V9). HEK293T-cellen werden efficiënt getransfekteerd door zowel modRNA V8 als modRNA V9 met een hogere transfectiesnelheid voor V9, maar vrij gelijkaardig aan de uitdrukkingssnelheid van V8 en V9. Hoewel een deel van de structurele en biofysische karakterisering van P2S als vaccinantigeeën is op voorwaarde dat het werd onderzocht in ondersteunende onderzoeken op basis van P2S uitgedrukt in DNA en niet de product modRNA. Hoewel het niet van cruciaal belang wordt geacht voor de beoordeling in deze procedure, biedt het nog steeds een wetenschappelijk inzicht ter ondersteuning van de niet-klinische sleutelstudies van humoraal en cellulaire immuunrespons, waaronder SARS-CoV-2-neutraliserende antilichamen, evenals SARS-CoV-2 niet-klinische PoC uitdagen. *In-vivo farmacodynamiek* : de humorale en cellulaire immuunrespons na IM toediening van BNT162b2 (V9) werd onderzocht bij muizen en niet-menselijke primaten en was gebaseerd op de diepgaande kennis over de geschiktheid, dosering en immunisatieregime van BALB/c-muizen voor op RNA gebaseerde vaccin ontwikkeling. Niet-menselijke primaten werden gekozen omdat ze een soort van hogere orde zijn, meer nauw verwant aan de mens, wat de immuunresponsen bij mensen mogelijk beter weerspiegelt. Dit wordt geaccepteerd, maar een meer diepgaande discussie over de geschiktheid van deze farmacologische diernodellen is niet gewest verstrekt (bijv. gevoeligheid voor SARS-CoV-2-infectie en gelijkenis met de ziekte van COVID 19; potentieel bias voor Th1- of Th2-scheve reacties is goed gekarakteriseerd voor bepaalde muizenstammen). Enkel en alleen eenmalige immunisatie werd uitgevoerd bij muizen, in vergelijking met het klinische regime van 2 doses, dat was adequaat aangezien alleen karakterisering van de immuunrespons, maar geen challenge-onderzoek werd uitgevoerd in muizen. Ook is er geen of beperkte aandacht voor de inductie van langetermijngedragingenreacties immunogeniciteit en bescherming bij oude dieren is betaald. Dat gezegd hebbende, de inductie van het virus neutraliserende antilichamen bij zowel muizen (VSV-SARS-CoV-2 S) als primaten (SARS-CoV-2) gaven aan dat BNT162b2-immunisatie kan ook bij mensen neutraliserende antilichamen induceren. Dus, vaccinatie met modRNA zal naar verwachting robuuste neutraliserende antilichamen en een bijkomende T-cel induceren reactie om beschermende immuniteit te bereiken. Bij muizen werd de immuunrespons alleen beoordeeld door enkelvoudige immunisatie. Nemen van de fenotypering van B en T-cellen in totaal, wijzen de gegevens op een gelijktijdige inductie van SARS-CoV-2 S-specifiek neutraliserende antilichaamtiteren en een Th1-aangedreven T-celrespons door immunisatie met BNT162b2 (dit was ook gezien bij niet-menselijke primaten). Wat betreft de onderzoeken naar niet-menselijke primaten (rhesus makaken), beschouwt de aanvrager de mens als herstellend serumpanel als een beoordeelbare maatstaf om de kwaliteit van de immuunrespons op te beoordelen het vaccin; dit wordt geaccepteerd door het CHMP. Met betrekking tot de karakterisering van de T-celreacties stelt de aanvrager de S-specifieke IFN γ produceren van T-celreacties, waaronder een hoge frequentie van CD4+ T-cellen die IFN γ , IL-2 of . produceerden TNF- α maar een lage frequentie van CD4+-cellen die IL-4 produceren, geeft aan dat er een Th1-biased respons is opgetreden na de BNT162b2 (V9) immunisatie. Deze redenering lijkt aanvaardbaar voor het CHMP. De rol van

zo'n Th1-vooringenomen reactie werd geplaatst in de context van antigeenspecifieke T-celreacties die een rol speelden belangrijke rol bij het genereren van antigeenspecifieke antilichaamrespons en bij de eliminatie van geïnfecteerde cellen om bescherming tegen ziekte te mediëren.

Toen geïmmuniseerde makaken werden uitgedaagd met SARS-CoV-2, was een duidelijke en statistisch significante effect werd waargenomen op verminderde aanwezigheid van viraal RNA in bronchoalveolaire lavage (BAL) en orofaryngeale (OP) uitstrijkjes. Een duidelijk effect werd ook geregistreerd door geblindeerde röntgenopname van de longen. EEN

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 53/140

beschermend effect is ook duidelijk in de CT-score Dag 3 na challenge, maar op dag 10/EOP is er was een CT-sigitaal bij 2 van de zes met BNT162b geïmmuniseerde apen op hetzelfde niveau als waargenomen in de controlegroep. Dat signaal is van onduidelijke betekenis aangezien ook in 1 op de 6 pre-infectie BNT162b geïmmuniseerde dieren werd een vergelijkbaar CT-scoresignaal waargenomen. Gedurende deze periode heeft de SARS-CoV-2 neutraliserende GMT bij de met BNT162b2 geïmmuniseerde resusapen bleef afnemen maar bleef boven de GMT van een humaan herstellend serumpanel.

Ter afsluiting van de preklinische farmacologie, de gepresenteerde gegevens, waaronder immunogeniciteit, triggering van neutraliserende antilichamen en Th1-respons en verminderde aanwezigheid van viraal RNA bij uitgedaagde dieren evenals radiologische longparameters, ondersteunen de vaccinatiebenadering. Vanwege soorten verschillen in het immuunsysteem tussen diersoorten en mensen, de conclusie of dit kandidaat-vaccin voldoende effectief zal zijn bij mensen, moet in klinische onderzoeken worden vastgesteld.

farmacokinetiek

Farmacokinetiek (met betrekking tot de twee nieuwe LNP-hulpstoffen): De twee nieuwe lipidehulpstoffen spelen verschillende rollen in de formulering en hebben verschillende farmacokinetiek. Het is de moeite waard om op te merken dat de lipide het vertonen van een aanhoudende kinetiek in de tijd in de lever is ALC-0315.

ALC-0159 bestaat uit een kopgroep van polyethyleenglycol (PEG) (~2000 M.Wt.) bevestigd aan hydrofobe koolstofketens (d.w.z. het lipide-anker). ALC-0159 is aanwezig in BNT162 met een laag mol% (<2 mol%) en daarom dosis, in verhouding tot de andere lipiden. Gegeglycerd lipide kan na het LNP worden uitgewisseld toediening, waardoor de gewenste binding van endogene eiwitten (bijv. Apolipoproteïne E) en het verwijderen van de sterische barrière die anders de interacties van de LNP met doelcellen zou beperken en eiwitten.

ALC-0315 is een ioniseerbaar aminolipide in BNT162b2 en is de belangrijkste lipidecomponent voor efficiënt zelfassemblage en inkapseling van het mRNA in de LNP, en voor een succesvolle levering van mRNA in doelcellen.

Het PEG-lipide (ALC-0159) is ontworpen om na toediening en ervoor grotendeels uit de LNP te worden uitgewisseld opname in doelcellen, terwijl het aminolipide (ALC-0315) van cruciaal belang is voor de efficiënte intracellulaire levering van het mRNA door endosomale opname en afgifte en moet bij de LNP blijven.

ALC-0159 is veel meer hydrofiel, grotendeels door de aanwezigheid van het PEG-molecuul dat waarvan bekend is dat het een sterk hydrofiel molecuul is (Ma et al, 1990). Vanwege de meer hydrofiele en essentiële neutrale aard van dit molecuul, ALC-0159 heeft een veel lagere affiniteit voor weefsels en ten opzichte van ALC-0315 er zal een vrijere verbinding beschikbaar zijn voor herverdeling van weefsel naar plasma; dus, eliminatie zal zijn sneller.

De aanvrager wees erop dat tijdens het farmacokinetische onderzoek van 2 weken lever concentraties van ALC-0315 daalden 4-voudig van hun maximale waarde, wat aangeeft dat 75% van het materiaal geleverd aan de lever werd geëlimineerd gedurende deze periode van twee weken.

ALC-0315 heeft geen bekende toxiciteit. Bij het ontbreken van deze 'biologische relevantie' gebruikte de aanvrager een schatting van >95% eliminatie van ALC-0315 om de essentiële eliminatie uit het lichaam weer te geven. De eliminatiehalfwaardetijd van ALC-0315 in de lever na intraveneuze toediening bij ratten is ongeveer 6-8 dagen. Deze gegevens geven aan dat 95% eliminatie van ALC-0315 ongeveer zal plaatsvinden. 30-40 dagen na finale toediening bij de rat.

Gebaseerd op het begrip van het proces dat betrokken is bij de terminale halfwaardetijd, herverdeling vanuit weefsels waarin het lipide-nanodeltje wordt afgeleverd, een vergelijkbare halfwaardetijd en tijd tot 95% eliminatie bij de mens is verwacht (Mahmood et al, 2010). Onderzoek van de scaling van de vergelijkbare lipiden (PEG2000-C-DMG, DLin-MC3-DMA) in patirsan geeft aan dat de halfwaardetijd van deze lipiden lijkt te schalen met een waarde naderd de typisch gebruikte exponent voor halfwaardetijd (0,25). Als dit het geval is voor ALC-0315, kunnen we:

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 54/140

verwacht een halfwaardetijd van ongeveer 20-30 dagen bij de mens voor ALC-0315 en 4-5 maanden voor 95% eliminatie van het lipide (Mahmood et al, 2010).

Beide lipiden vertoonden een in wezen vergelijkbaar PK-profiel in de kliniek met een sterk bifasisch profiel en lang terminale halfwaardetijden.

Gezien het grote verschil in dosis tussen de toxiciteitsstudies en de klinisch effectieve dosis (300-1000x), is het onwaarschijnlijk dat de toediening van een booster dosis zal leiden tot significante accumulatie. Dit wordt opgemerkt door het CHMP.

Biodistributie: Verschillende literatuurrapporten geven aan dat LNP-geformuleerde RNA's nogal niet-specifiek voor verschillende organen zoals milt, hart, nier, long en hersenen.

In lijn hiermee wijzen de resultaten van de nieuw verzonden studie 185350 op een bredere biodistributie patroon met lage en meetbare radioactiviteit in de eierstokken en testikels. Gezien de huidige afwezigheid van toxiciteit in de DART-gegevens, de afwezigheid van toxicologische bevindingen in geslachtsklieren in de onderzoeken met herhaalde doses en dat de radioactiviteit in de geslachtsklieren laag was (minder dan 0,1% van de totale dosis), de huidige gegevens niet geven aan dat het een veiligheidsprobleem is. De relatief hoge dosis die bij de ratten werd gebruikt (500x marge ten opzichte van de dosis voor mensen) op basis van gewicht) ondersteunt ook een laag risico van verspreiding naar de geslachtsklieren bij mensen.

RNA-stabiliteit en -kinetiek zullen naar verwachting niet hetzelfde zijn voor alle RNA's en worden beïnvloed door de nucleosiden van het RNA en hoewel verwacht wordt dat de expressie van het spike (S)-eiwit van volledige lengte vergelijkbare kinetiek volgen als die van de luciferase met een voorbijgaande expressie die na verloop van tijd vervaagt, het kan niet uitgesloten dat verschillen in stabiliteit/persistentie van het signaal kunnen verschillen tussen de luciferase eiwit en het spike (S) eiwit.

In een aanvullend hPBMC-onderzoek (R-20-0357) werden lage niveaus van pro-inflammatoire cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) en lage of gemiddelde niveaus van chemokinen (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) werden uitgescheiden wanneer ze werden getest in een verkennende *in vitro* reactiviteitstest met behulp van menselijke PBMC's van drie donoren. De sollicitant onderstreept dat er geen specifieke algemene trend in cytokinesecretie kan worden waargenomen, gezien de variabiliteit tussen donoren en op basis van het lage aantal donoren in het experiment.

Toxicologie

Hoewel er geen uitgebreide farmacologische beoordeling is uitgevoerd bij ratten (alleen bij muizen en niet-menselijke primaat), werd de rat gebruikt als toxicologisch diersoort in de toxiciteitsstudies met herhaalde doses.

De resultaten van de positieve neutralisatie-test in de toxiciteitsstudies met herhaalde dosering tonen aan dat V8 en V9 een immuunrespons genereren bij deze soort (d.w.z. SARS-CoV-2-antilichamen), waardoor het gebruik gedeeltelijk wordt ondersteund van de rat als diersoort. Andere SARS-CoV-2-immunoreacties bij ratten blijven onduidelijk. Het immuunsysteem reacties, vooral op de injectieplaatsen (bijv. oedeem, erythem), lijken bij elke injectie toe te nemen

in de onderzoeken (n=3). Er was een duidelijke toename van acute fase-eiwitten, fibrinogeen en verminderde albumine-globulineverhouding (maar geen toename van cytokines met V8, onduidelijk voor V9). Er was ook een generaal toename van immuuncellen (LUC, neutrofielen, eosinofielen, basofielen) en een afname van rode bloedcellen parameters (reticulocyten, RGB, HGB, HCT). De milt was vergroot bij zowel 30ug V9 als 100ug V9 en de drainerende en inguinale lymfeklieren waren meestal vergroot bij 100ug (V8) maar ook bij enkele dieren bij 30ug (V9).

Systemische complementactivering (die soms kan worden geïnduceerd door liposomale geneesmiddelen en biologische geneesmiddelen) en mogelijk leiden tot overgevoelighedsreacties is niet onderzocht omdat er geen tekenen zijn die daarop wijzen klinische manifestaties werden gedetecteerd. Het ontbreken van dosis-responsontwerpen in de onderzoeken verhoogt de moeilijkheid om de effecten te interpreteren. Over het algemeen riepen de V8- en V9-teststoffen een sterke maar meestal omkeerbare immuungebonden respons bij ratten na 17 dagen blootstelling. Toename van neutrofielen, monocyt, eosinofielen en basofielen werden waargenomen in onderzoek 20GR142. Voor de aanvrager, toename van neutrofielen, monocyt, eosinofielen en basofielen waargenomen in de studie 20GR142 waren gerelateerd aan de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 55/140

ontstekings-/immuunrespons op toediening van BNT162b2. Soortgelijke bevindingen werden ook gevonden in

Studie 38166 bij dieren waaraan 100 g BNT162b2 werd toegediend. Verzoekster heeft verklaard dat de verhogingen van eosinofielen en basofielen zijn een ondergeschikt onderdeel van het inflammatoire leukogram, dat wordt gedomineerd door toename van neutrofiliën. De aanvrager deelde ook mee dat karakterisering van grote ongekleurde cellen werd niet uitgevoerd omdat de identificatie van deze cellen geen aanvullende informatie zou opleveren. De Het CHMP was het met dit standpunt eens.

Met betrekking tot de vaccincomponenten werd alleen de hele formulering (gemodificeerd RNA in LNP's) gebruikt, er zijn dus geen toxicologische gegevens over de LNP alleen of zijn specifieke nieuwe hulpstoffen. De roman LNP componenten, deze worden niet primair als hulpstoffen beschouwd.

Er zijn geen genotoxiciteits- of carcinogeniteitsonderzoeken overgelegd. De componenten van het vaccin formulering zijn lipiden en RNA waarvan niet wordt verwacht dat ze genotoxisch zijn.

De nieuwe hulpstof ALC-0159 bevat een potentiële acetamidegroep. Risicobeoordeling uitgevoerd door de Aanvrager geeft aan dat het risico op genotoxiciteit met betrekking tot deze hulpstof zeer laag is op basis van literatuur gegevens waarbij genotoxiciteit van acetamide is geassocieerd met hoge doses en chronische toediening (≥ 1000 mg/kg/dag). Aangezien de hoeveelheid ALC-0159 hulpstof in het eindproduct laag is (50 μg /dosis), is het de klaring is hoog en er worden slechts twee toedieningen van het product aanbevolen voor mensen, de Het genotoxiciteitsrisico zal naar verwachting zeer laag zijn.

Aangezien de farmacokinetische distributiestudies bij ratten hebben aangetoond dat een relatief groot deel - ten tweede naar de niveaus op de injectieplaats - van de totale dosis wordt naar de lever gedistribueerd (tot 18%, en ver meer dan de spiegels in milt [$<1,1\%$], bijnieren [$<0,1\%$] en eierstokken [$<0,1\%$]). Terwijl daar was geen ernstige pathogenese in de lever, er waren enkele reversibele functionele lever- en/of galwegen effecten met V8 en V9 (vergroete lever, vacuolatie, sterk verhoogde γGT -spiegels bij $>200\%$ en activiteit, lichte tot matige toename van de niveaus van AST en ALP) die verband kunnen houden met de LNP. De GT veranderingen werden niet waargenomen met 30ug V9, wat te wijten kan zijn aan variantverschillen en/of, waarschijnlijker, een lagere dosis. De aanvrager is van mening dat de vacuolen voornamelijk het gevolg zijn van ALC-0315 ophoping in de lever. Opgemerkt kan worden dat ALC-0159 verloren moet gaan van het oppervlak van de LNP om vergemakkelijken efficiënte opname in doellellen. Tegelijkertijd is ALC-0315 aanwezig in de LNP met een hoge mol% (50 mol%) ten opzichte van de andere lipiden in het BNT162-vaccin, wat suggereert dat dit lipide meer waarschijnlijk aanwezig zijn in de cellen (en mogelijk in de vacuolen).

Uit de beoordeling van de beschikbare gegevens met betrekking tot de DART-studie blijkt dat er geen duidelijke bijwerkingen op de vruchtbaarheid en vroegge embryogenese-effecten. Er waren geen effecten op de oestrische cyclus bij moederdieren, maar er was een $\sim 2\times$ toename in pre-implantatieverlies ($\sim 9,77\%$ versus $4,1\%$ bij controles), maar deze effecten vallen binnen de historische controlegegevens ($5,1\%$ tot $11,5\%$), dus deze bevindingen doen niets vermoeden specifieke zorg. Opgemerkt kan worden dat de keuze van de rat als DART-diermodel wordt ondersteund door: middel van de toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten die een immuunrespons op het vaccin aantonen kandidaten [V8 en V9] en de publicatie van Bowman et al (2013; PUBMED ID [PMID] 24391099) dat meldt dat foetale-maternale IgG-ratio's relatief laag zijn tijdens organogenese, maar dat deze verhoudingen naderen 1 tegen het einde van de zwangerschap bij zowel de rat als de mens.

2.3.6. Conclusie over de niet-klinische aspecten

De aanvrager heeft voldoende aandacht besteed aan andere bezwaren die naar voren zijn gebracht om een VHB te krijgen van een niet-klinische perspectief.

Het CHMP is van mening dat niet-klinische gegevens duiden op geen speciaal risico voor mensen op basis van: conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Sommige ratten die Comirnaty intramusculair kregen toegediend (die eenmaal per week 3 volledige doses voor de mens kregen, relatief hogere blootstelling bij ratten veroorzaakt door verschillen in lichaamsgewicht) ontwikkelde enige injectie oedeem en erytheem op de plaats en toename van het aantal witte bloedcellen (inclusief basofielen en eosinofielen) die is consistent met een ontstekingsreactie en vacuolatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverbeschadiging. Alle effecten waren omkeerbaar. Deze bevindingen worden beschreven in rubriek 5.3 van de SmPC. Volgens de richtlijnen zijn er geen genotoxiciteits- of carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd. De componenten van de vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxische potentie. Dit is acceptabel voor het CHMP. Ten slotte toonde het gecombineerde onderzoek naar vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit aan dat SARS-CoV-2 neutraliserend antilichaam aanwezig bij moederdieren van vóór de paring tot het einde van het onderzoek op postnatale dag 21 evenals bij foetus en nakomelingen. Er waren geen vaccingerelateerde effecten op vrouwen vruchtbaarheid, dracht, of embryo-foetale of nakomelingenontwikkeling tot het spenen. Het CHMP merkte op dat geen er zijn gegevens beschikbaar over de placentaire overdracht of excretie van het vaccin in melk.

2.4. Klinische aspecten

2.4.1. Invoering

Pfizer en BioNTech hebben een vaccin ontwikkeld dat zich richt op SARS-CoV-2, bedoeld om COVID-19, waarvoor BioNTech in april 2020 een FIH-onderzoek in Duitsland startte (BNT 162-01) en Pfizer startte een fase 1/2/3-onderzoek (C4591001) kort daarna in de VS, dat werd uitgebreid met wereldwijde locaties bij aanvang van het fase 2/3 deel van de studie.

Fase 1/2-onderzoek BNT162-01

Onderzoek BNT162-01 is het lopende, FIH, fase 1-onderzoek naar het bepalen van het dosisniveau, waarin gezonde volwassenen van 18 tot 55 jaar krijgen allemaal een actief vaccin. Deze studie evalueert de veiligheid en immunogeniciteit van verschillende kandidaat-vaccins op verschillende dosisiniveaus. Het protocol werd later gewijzigd om het mogelijk te maken: inclusie van oudere volwassen deelnemers tot 85 jaar. De beschikbare Fase 1 veiligheid en immunogeniciteitsgegevens voor volwassenen van 18 tot 55 jaar worden in deze aanvraag gerapporteerd. meervoudig vaccin kandidaten worden in dit onderzoek beoordeeld. Voor elke kandidaat-vaccin kregen de deelnemers: oplopende dosisiniveaus (N=12 per dosisniveau) met progressie naar volgende dosisiniveaus op basis van aanbeveling van een Sponsor Safety Review Committee (SRC).

Fase 1/2/3 studie C4591001

Onderzoek C4591001 is het lopende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, fase 1/2/3 hoofdonderzoek voor registratie. Het werd gestart als een Fase 1/2-onderzoek bij volwassenen in de VS, en werd vervolgens gewijzigd om de studie naar een wereldwijde Fase 2/3 studie die van plan is om ~44.000 deelnemers in te schrijven om voldoende COVID-19 op te bouwen gevallen om een tijdige beoordeling van de werkzaamheid uit te voeren; gewijzigd om oudere adolescenten van 16 tot 17 jaar op te nemen leeftijd, later gewijzigd om jongere adolescenten van 12 tot 15 jaar op te nemen. In fase 1, twee leeftijden groepen werden afzonderlijk bestudeerd, jongere deelnemers (18 tot 55 jaar) en oudere deelnemers (65 tot 85 jaar). De onderzoekspopulatie omvat mannelijke en vrouwelijke deelnemers die als gezond worden beschouwd zoals bepaald door de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek (indien nodig) en klinisch oordeel van de onderzoeker om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek. Uitsluitingen waren onder meer gescreende personen met een hoge risico op blootstelling aan SARS-CoV-2-infectie als gevolg van blootstelling op de werkplek en/of medische aandoeningen die risicofactoren vertegenwoordigen, klinisch belangrijke eerdere ziekte of laboratoriumafwijkingen, serologische bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie of huidige SARS-CoV-2-infectie zoals gemeten door polymerase kettingreactie (PCR).

GCP

De aanvrager beweerde dat de klinische proeven die in de aanvraag waren opgenomen, werden uitgevoerd in overeenstemming met met GCP.

De aanvrager heeft een verklaring verstrekt dat klinische proeven die zijn uitgevoerd buiten de Gemeenschap werden uitgevoerd in overeenstemming met de ethische normen van Richtlijn 2001/20/EG.

Om verdere zekerheid te verkrijgen over de GCP-conformiteit van de onderzoeken die in dit dossier zijn opgenomen, in het kader van de COVID-19-pandemie heeft het EMA aanvullende informatie verzameld zoals hieronder aangegeven van regelgevende instanties in de EU en buiten de EU, en deze gedeeld met het CHMP om te worden overwogen in de beoordeling:

- een volledig inspectierapport van GCP-inspectie door Regierungspräsidium Karlsruhe en Paul-Ehrlich-Institut uitgevoerd op een van de onderzoekslocaties en bij een CRO in Duitsland voor de studie BNT 162-01;
- Vestigingsinspectierapporten van GCP-inspectie door Food and Drug Administrations (VS) regelgevende instantie) van zes onderzoekslocaties in de VS voor onderzoek C4591001 (BNT 162-02);
- Een volledig inspectierapport en de samenvattingen van de resultaten van twee GCP-inspecties door de National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (Argentijnse regelgeving) Autoriteit) uitgevoerd op de enige locatie in Argentinië voor de studie C4591001 (BNT 162-02).

Op basis van de beoordeling van klinische gegevens en de bovengenoemde rapporten heeft het CHMP de noodzaak niet vastgesteld voor een GCP-inspectie van de klinische proeven die in dit dossier zijn opgenomen.

- Tabeloverzicht van klinische onderzoeken

Tabel 1 Overzicht van de klinische ontwikkeling

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 58/140

Tabel 2 Overzicht van het cruciale fase 3-onderzoek

Studie-ID
aantal van
studie
centra /
locaties
Ontwerp
Studie
Dosering
Studiedoel
Diagnose
Incl.
criteria
Primair eindpunt
C4591001 131 Verenigd
Staten
9 Turkije
6 Duitsland
4 Zuid
Afrika
2 Brazilië
1
Argentinië,
gerandomiseerd,
multinationaal,
placebo-
gecontroleerd,
waarnemer-blind,
2 doses
30 µg
gegeven 21
dagen uit elkaar
primaar:
om de te evalueren
werkzaamheid van BNT162b2
tegen bevestigd
ernstige COVID-19
voorkomend vanaf 7 en
14 dagen na de 2e
dosis in deelnemers
met en zonder
bewijs van infectie
vóór vaccinatie
Gezond
vrijwilligers
met het risico dat
COVID-19
COVID-19 incidentie per
1000 personen/jaren van
follow-up op basis van
centraal laboratorium of
lokaal bevestigde NAAT in
deelnemers zonder
serologisch of virologisch
bewijs (tot 7 dagen)
na ontvangst van de
tweede dosis) van verleden
SARS-CoV-2-infectie

2.4.2. Farmacokinetiek

Niet toepasbaar.

2.4.3. farmacodynamiek

Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in het vaccin is geformuleerd in lipidenanodeeltjes, die levering van het RNA in gastheerzellen mogelijk te maken om expressie van het SARS-CoV-2 S-antigeen mogelijk te maken. De vaccin wekt zowel neutraliserende antilichamen als cellulaire immuunresponsen op het spike (S) antigeen op, die kunnen bijdragen aan de bescherming tegen COVID-19.

Immunogeniciteitsonderzoeken

Voor vaccins heeft farmacodynamiek betrekking op onderzoek naar immunogeniciteit. De beschikbare gegevens waren:

gegeneerd uit de fase 1/2 studie BNT162-01 uitgevoerd in Duitsland, en uit de fase 1 en 2 delen van de fase 1/2/3 studie C4591001, uitgevoerd in de VS (later waren multinational).

Beide onderzoeken waren opgezet om de optimale kandidaat-vaccin en een geschikte dosis te kiezen en schema voor vervolgstudies. Van de vier profylactische SARS-CoV-2 RNA-vaccins die aanvankelijk de volgende twee kandidaten werden geselecteerd voor verdere ontwikkeling:

BNT162b1: RNA-lipide nanodeeltjes (LNP) vaccin met nucleoside-gemodificeerd messenger ribonucleïnezuur (modRNA) dat codeert voor het RBD (receptorbindend domein)

BNT162b2: RNA-LNP-vaccin dat modRNA bevat dat codeert voor SARS-CoV-2 van volledige lengte, P2-mutant (zie paragraaf 2.2.2), prefusie spike glycoproteïne (P2 S).

De belangrijkste kenmerken van de twee onderzoeken zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Studie-ID

BNT162-01

C4591001

Titel

Een multi-site, Phase 1/2, 2-delige, dosis-escalatieproef onderzoek naar de veiligheid en immunogeniciteit van vier profylactisch SARS-CoV-2-RNA vaccins tegen COVID-19 gebruiken
Een fase 1/2/3, placebo-gecontroleerd, Gerandomiseerd, Observer-Blind, Dosis-Onderzoek vinden om de veiligheid te evalueren, Verdraagbaarheid, immunogeniciteit en Werkzaamheid van SARS-COV-2 RNA-vaccin

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 59/140

verschillende doseringsschema's bij gezond volwassenen

Kandidaten tegen COVID-19 in

Gezonde personen

Ontwerp

Dit is een open-label, multi-site, Phase 1/2, 2-delige, dosis-escalatie studie.
Deel A van de studie omvat de eerste in humane dosis- en dosisbereikgroepen bij gezonde volwassenen (18 tot 85 jaar).
Dit is een fase 1/2/3, gerandomiseerd, multinationale, placebogecontroleerde, waarnemer-blind, dosisebepaling, vaccin kandidaatselectie en werkzaamheid onderzoek bij gezonde personen. De studie bestaat uit 2 delen: Fase 1 om te identificeren geprefereerde vaccinkandidaat(en) en dosisnivea(u)s; en Fase 2/3 als een uitgebreid cohort en werkzaamheidsgedeelte.

immunogeniciteit

doelen

Om de immuunrespons te beschrijven in gezonde volwassenen alleen na dosis 1 of na zowel dosis 1 als dosis 2
gemeten door een functioneel antilichaam

titer
Om de immuunreacties te beschrijven
opgewekt door profylactisch BNT162
vaccins bij gezonde volwassenen na 1 of 2
doses
**Studie
bevolking**
Gezonde volwassenen van 18 tot 55 jaar
BNT162b1: N=84 (12/groep)
BNT162b2: N=60 (12/groep)
Gezonde volwassenen van 56-85 jaar
BNT162b1: N=36 (12/groep)
BNT162b2: N=36 (12/groep)
Mannelijke of vrouwelijke deelnemers tussen
de leeftijden van 18 en 55 jaar, inclusief,
en 65 en 85 jaar, inclusief
Fase 1 omvatte 15 deelnemers
(randomisatieverhouding van 4:1 zodat 12
kregen een actief vaccin en 3 kregen
placebo) per groep; 13 vaccingroepen
werden bestudeerd, wat overeenkomt met een totaal
van 195 deelnemers (de dosis van 100 µg
werd alleen gebruikt bij de jongere volwassene
cohort)
**IMP en dosis
peil**
BNT162b1: 1µg, 3µg, 10µg, 20µg,
30µg, 50µg en 60µg.
BNT162b2: 1µg, 3µg, 10µg, 20µg,
30µg
BNT162b1: 10 g, 20 g, 30 g, 100
g
BNT162b2: 10µg, 20µg, 30µg
Placebo: normale zoutoplossing
**Dosering
frequentie**
Twee injecties ~ 21 dagen uit elkaar
Twee injecties ~ 21 dagen uit elkaar
**immunogeniteit
eindpunten**
Virusneutralisatietest (VNT).
Antilichaam bindende test,
CMI-assays, bijv. ELISpot en
intracellulaire cytokinekleuring (ICS).
SARS-CoV-2 neutralisatietest
S1-binding IgG-niveau-assay
RBD-bindende IgG-niveau-assay
N-bindende antilichaamtest
Eindpunten en assays gebruikt om immunogeniteit te evalueren
In onderzoek BNT162-01 werd de immunogeniteit geëvalueerd in fase 1 met behulp van een SARS-CoV-2-serum
neutralisatietest om neutraliserende titers en de veelvoud van stijging in SARS-CoV-2-serumneutraliserend te bepalen
titers. De immunogeniteit werd beoordeeld op dag 1 (vóór dosis 1) en 7 dagen na dosis 1 (dag 8); en bij
Dag 22 (vóór dosis 2) en 7 dagen, 14 dagen en 21 dagen na dosis 2. Alleen gekwalificeerde assays waren
gebruikt. Bovendien werden T-cellen geïsoleerd uit mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMCS) verkregen uit

Evaluatieverslag
EMA/707333/2020
Pagina 60/140
volbloedmonsters van gevaccineerde Fase 1-deelnemers werden geëvalueerd door middel van enzymgebonden
spot (ELISPOT) en intracellulaire cytokinekleuring geïmplementeerd met fluorescentie-geactiveerde celsortering
(FACS). Bloedmonsters werden verzameld van deelnemers aan de studie voorafgaand aan de eerste vaccindosis en daarna
Dag 29 (7 dagen) na de tweede vaccindosis. Beoordelingen omvatten cytokines geassocieerd met Th1
reacties zoals IFNγ en IL-2 en die geassocieerd met Th2-reacties zoals IL-4, om de te analyseren
inductie van gebalanceerde versus Th1-dominante of Th2-dominante immuunresponsen.
In onderzoek C4591001 werd de immunogeniteit geëvalueerd in fase 1 en fase 2 met behulp van een SARS-CoV-2-serum
neutralisatietest om titers en een SARS-CoV-2 RBD- of S1-bindend IgG direct Luminex te bepalen
immunoassay om antilichaambindingsniveaus te bepalen. Vouwstijgingen werden ook beoordeeld. Alleen gekwalificeerde testen
werden gebruikt. In fase 1 werd de immunogeniteit beoordeeld op dag 1 (vóór dosis 1) en 7 dagen na dosis
1; en op dag 21 (vóór dosis 2) en 7 dagen, 14 dagen en 1 maand na dosis 2. De gegevens werden samengevat
voor elk dosisiniveau en elke leeftijdsgroep. In fase 2 werd de immunogeniteit beoordeeld op dag 1 (vóór dosis 1)
en 1 maand na dosis 2. De gegevens werden samengevat voor elke leeftijdsgroep en door bewijs van eerdere
SARS-CoV-2-infectie bij baselijn volgens NAAT (PCR) of N-bindende IgG-assay. Om de interpretatie van de vergemakkelijken
immunogeniteitsgegevens gegenereerd in onderzoek C4591001, een panel van humaan herstellend serum (HCS)
verkregen van Sanguine Biosciences (Sherman Oaks, CA), MT Group (Van Nuys, CA) en Pfizer
Gezondheid en welzijn op het werk (Pearl River, NY). De 38 sera in het panel werden verzameld van SARS-
Met CoV-2 geïnfecteerde of met COVID-19 gediagnosticeerde personen van 18 tot 83 jaar ≥14 dagen na PCR-bevestigd
diagnose op een moment dat ze asymptomatisch waren. De serumdonoren hadden voornamelijk
symptomatische infecties (35 van 38), waaronder 1 die in het ziekenhuis was opgenomen. In fase 3, verkennend
immunogeniteitsbeoordelingen zijn gepland op tijdstippen tot 24 maanden, die op een later tijdstip zullen worden gerapporteerd.
Dit zijn de immunogeniteitstesten die in klinische onderzoeken werden gebruikt:
Single-plex Direct Luminex Assay voor kwantificering van SARS-CoV-2 S1-bindende IgG in humaan serum
Single-plex Direct Luminex Assay voor kwantificering van SARS-CoV-2 RBD-bindende IgG in humaan serum
Roche Elecsys SARS-CoV-2 N bindende antilichaamtest
mNeonGreen SARS-CoV-2 Microneutralisatietest
ELISpot-assay
Intracellulaire cytokinekleuring (ICS) voor BNT162b1 en BNT162b2
Het SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 isolaat spike-glycoproteïne (GenBank-toetreding # QHD43416.1) is de
referentiesequentie voor de recombinante S1- en RBD-eiwitten die in de Luminex-assays worden gebruikt. De SARS-
CoV-2-neutralisatietest gebruikte een eerder beschreven stam van SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020).
Studie BNT162-01
Immunogeniteit - functionele antilichaamresponsen (secundaire doelstellingen)
Functionele antilichaamtitergegevens zijn beschikbaar tot dag 43 voor jongere volwassenen (18 tot 55 jaar) die gedoseerd zijn
met 1, 10, 30, 50 en 60 g BNT162b1 op dag 1 (alle dosisniveaus) en 22 (alle dosisniveaus behalve 60
g) (n=12 per groep). Er zijn gegevens beschikbaar voor de 10 en 30 g tot dag 50 voor jongere volwassenen
gedoseerd met 1, 10, 20 en 30 g BNT162b2 op dag 1 en 22 (dosisiniveau 1 µg, n=9; dosisniveaus 10,
20 en 30 g, n=12).
Virusneutraliserende antilichaam-GMT's voor deelnemers van 18 tot 55 jaar na toediening van BNT162b1, zijn
weergegeven in figuur 3. Op dag 22, 21 dagen na de eerste dosis, hadden virusneutraliserende antilichaam-GMT's
dosisafhankelijk verhoogd voor alle dosisgroepen. Op 7 dagen na de tweede dosis (dag 29),
neutraliserende GMT's vertoonden een sterke, dosisiniveau-afhankelijke boosterrespons. In de 60 µg dosisgroep,

Evaluatieverslag
EMA/707333/2020
Pagina 61/140
die slechts eenmaal werd gedoseerd, bleven de neutraliserende GMT's op een lager niveau, wat aangeeft dat een boosterdos
nodig is om de functionele antilichaamtiter te verhogen.
Op dag 43 (21 dagen na de tweede dosis BNT162b1) namen de neutraliserende GMT's af (met uitzondering van
het dosisiniveau van 1 g). De virusneutraliserende GMT's op dag 43 waren 0,7-voudig (1 g) tot 3,6-voudig (50 g) die van een
COVID-19 HCS-paneel.
Het COVID-19 HCS-paneel bestaat uit 38 menselijke COVID-19 HCS-sera afkomstig van personen in de leeftijd
18 tot 83 jaar ten minste 14 dagen na bevestigde diagnose en op een moment dat de personen
asymptomatisch.
Figuur 3: BNT162b1 - Functionele 50% SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiter (VN50) - IMM
VN s= titers met 95%-betrouwbaarheidsintervallen worden getoond voor jongere deelnemers (in de leeftijd van 18 tot 55 jaar) die zijn geïmmuniseerd met

1, 10, 30, 50 of 60 g BNT162b1. Waarden kleiner dan de detectielimiet (LOD) worden uitgezet als 0,5*LOD. Pijlpunten geven baseline (pre-dosis 1, dag 1) en dosis 2 (dag 22) aan. Dosis 2 werd niet uitgevoerd in de 60 µg dosis groep. De gestippelde horizontale lijn stelt de LOD voor. IMM = Immunogeniciteitsset; VN50 = 50% SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiters; HCS = humaan COVID-19 herstellend serum. Voor virusneutraliserende antilichaam GMT's voor deelnemers van 18 tot 55 jaar na toediening van BNT162b2, zie figuur 4. Deelnemers die BNT162b2 kregen toegediend, vertoonden een sterke IMP-geïnduceerde antilichaamrespons. Virus neutraliserende GMT's werden gedetecteerd op 21 dagen na dosis 1 (dag 22) en waren aanzienlijk toegenomen in jongere deelnemers (van 18 tot 55 jaar) geïmmuniseerd met ≥3 µg BNT162b2, en oudere deelnemers (leeftijd 56 tot 85 jaar) geïmmuniseerd met 20 µg BNT162b2 7 dagen na dosis 2 (dag 29). Dag 29 virus neutraliserende GMT's waren vergelijkbaar tussen de jongere en oudere volwassenen in het dosisniveau van 20 µg cohorten. De laagst geteste dosis van 1 µg BNT162b2 wekte slechts een minimale neutraliserende respons op bij deelnemers van 18 tot 55 jaar.

Pagina 62

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 62/140

Figuur 4: BNT162b2 – Functionele 50% SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiters (VN50) – IMM
VN50-titers met 95%-betrouwbaarheidsintervallen worden getoond voor jongere volwassenen (in de leeftijd van 18 tot 55 jaar) die zijn geïmmuniseerd met 1, 3, 10, 20 of 30 g BNT162b2 en oudere volwassenen (van 56 tot 85 jaar) geïmmuniseerd met 20 µg BNT162b2. Waarden kleiner dan de detectielimiet (LOD) worden uitgezet als 0,5*LOD. Pijlpunten geven baseline aan (pre-dosis 1, dag 1) en Dosis 2 (dag 22). De gestippelde horizontale lijn stelt de LOD voor.

IMM = Immunogeniciteitsset; VN50 = 50% SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamtiters; HCS = menselijk COVID-19 herstellend serum.

Neutralisatie van verschillende spike-eiwitmutanten

Verschillende pseudovirussen, waaronder RBD-sequentievarianten, zijn getest in een pseudovirus neutralisatietest met sera van BNT162b1- en BNT162b2-geïmmuniseerde deelnemers aan de BNT162-01 studie. Efficiënte neutralisatie van spike-eiwitmutanten werd waargenomen met sera van BNT162b1- en BNT162b2-geïmmuniseerde deelnemers die de neutralisatiebreedte van door vaccins opgewekte demonstrenen polyklonale antilichamen.

BNT162b2-geïnduceerde virusneutralisatietiters met pseudovirus 50% neutralisatietiters (pVNT50) over een pseudoviruspaneel met 19 SARS-CoV-2 spike-eiwitvarianten, waaronder 18 RBD-mutanten en de dominante spike-eiwitvariant D614G. LLOQ = lager kwantificatieniveau (bij 300). Gegevens weergegeven als groep (totaal n=5) GMT met 95% BI.

Pagina 63

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 63/140

Celgemedeerde immuniteit (CMI)

CMI werd gemeten in termen van IFN γ -producerende CD4 $^{+}$ - en CD8 $^{+}$ T-cellen door ELISpot, beide vaccin kandidaten lokten duidelijke reacties uit (baseline versus post-dosis 2). Verdere karakterisering werd bepaald met behulp van intracellulaire cytokinekleuring voor Th1-cytokinen (IFN γ , IL-2) en Th2-cytokinen (IL-4). Beide vaccinkandidaten stimuleerden voornamelijk Th1-responsen, zowel in CD4- als CD8-T-cellen.

Studie C4591001

Methoden:

De statistische analyses van immunogeniciteitsgegevens uit onderzoek C4591001 waren gebaseerd op de evalueerbare immunogeniciteitspopulaties en alle beschikbare immunogeniciteitspopulaties. Fase 1- en Fase 2-gegevens werden als volgt gerapporteerd voor SARS-CoV-2-serumneutraliserende titers en SARS-CoV-2 S1-bindende en RBD-bindende IgG-concentraties:

- geometrisch gemiddelde titers/concentraties (GMT's/GMC's)
- geometrische gemiddelde vouwstijging (GMFR)
- geometrische gemiddelde verhouding (GMR) (alleen voor fase 1)
- percentage deelnemers met ≥4-voudige stijging (alleen voor fase 1)

antilichaamtiter/niveaus bij gedefinieerde drempels (alleen voor fase 2)

Voor immunogeniciteitsresultaten van SARS-CoV-2-serumneutraliserende titers en S1- of RBD-bindend IgG concentraties, GMT's of GMC's werden berekend met bijbehorende 95% CI's.

De GMFR werd berekend door het gemiddelde van het verschil van de logaritme-getransformeerde test te exponentiëren resultaten: (later tijdstip) – (eerdere tijdstip) met tweezijdige CI's. De GMR werd berekend als de gemiddelde van het verschil van logaritme-getransformeerde testresultaten: (SARS-CoV-2-serumneutraliserende titers) – (SARS-CoV-2 anti-S-bindend antilichaam) voor elke deelnemer, waarna het gemiddelde exponentieel toeneemt, met tweezijdige CI's.

Resultaten

De studie was bedoeld om 2 SARS-CoV-2 RNA-vaccinkandidaten te evalueren, als een 2-dosis (gescheiden door 21 dagen) schema, op verschillende dosisniveaus (BNT162b1: 10, 20, 30 en 100 g, BNT162b2: 10, 20 en 30 µg) en in verschillende leeftijdsgroepen (18-55 jaar; 65-85 jaar), om een vaccin en dosisniveau te selecteren voor verdere testen in fase 2/3. Uiterste datum: 24-aug-2020 (1 maand na dosis 2 = D52).

Immunogeniciteitsresultaten zijn beschikbaar voor beide volwassen leeftijdsgroepen tot 1 maand na dosis 2 voor de BNT162b1- en BNT162b2-vaccinkandidaten in de dosisniveaus van 10 µg, 20 µg en 30 µg en tot 7 weken na dosis 1 van BNT162b1 op het dosisniveau van 100 µg (alleen jongere leeftijdsgroep).

Resultaten voor de 7 dagen na het tijdstip van Dosis 1 worden alleen geanalyseerd en gepresenteerd op jongere leeftijdsgroep (18 tot 55 jaar) voor 10 µg en 30 µg BNT162b1.

Immunogeniciteitsresultaten SARS-CoV-2 Neutraliserende titers

BNT162b1

In de jongere leeftijdsgroep nam SARS-CoV-2 50% neutraliserende GMT's bescheiden toe op dag 21 en na

Dosis 1 en waren aanzienlijk verhoogd 7 dagen na Dosis 2 (Dag 28) van BNT162b1 (Figuur 5).

Over het algemeen werden vergelijkbare trends waargenomen in de oudere leeftijdsgroep, waarbij hogere GMT's werden waargenomen in de 20-µg en dosisgroepen van 30 g van BNT162b1 vergeleken met de dosisgroep van 10 µg (Figuur 6). Op oudere leeftijd

Pagina 64

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 64/140

groep, de SARS-CoV-2 50% neutraliserende GMT's waren over het algemeen lager dan de GMT's bij de jongere leeftijdsgroep.

Figuur 5. Geometrisch gemiddelde titers en 95% BI: SARS-CoV-2-neutralisatietest - NT50 – fase 1, 2

Doses, 21 dagen uit elkaar – 18-55 jaar oud – BNT162b1 – Evalueerbare populatie immunogeniciteit

Afbeelding 6. Geometrisch gemiddelde titers en 95% BI: SARS-CoV-2-neutralisatietest - NT50 – fase 1, 2

Doses, 21 dagen uit elkaar – 65-85 jaar oud – BNT162b1 – Evalueerbare populatie immunogeniciteit

Pagina 65

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 65/140

BNT162b2

In de jongere leeftijdsgroep nam SARS-CoV-2 50% neutraliserende GMT's toe op dag 21 na dosis 1 en waren aanzienlijk verhoogd 7 dagen na dosis 2 (dag 28) van BNT162b2 (Figuur 7).

Soortgelijke trends werden over het algemeen waargenomen in de oudere leeftijdsgroep, waarbij hogere GMT's werden waargenomen in de 30-µg dosisgroepen vergeleken met de dosisgroepen van 20 g en 10 g (Figuur 8). In de oudere leeftijdsgroep, SARS-CoV-2 50% neutraliserende GMT's waren over het algemeen lager dan de GMT's in de jongere leeftijdsgroep.

Afbeelding 7. Geometrisch gemiddelde titers en 95% BI: SARS-CoV-2-neutralisatietest - NT50 – Fase 1, 2

Doses, 21 dagen uit elkaar – 18-55 jaar oud – BNT162b2 – Evalueerbare populatie immunogeniciteit

Afbeelding 8. Geometrisch gemiddelde titers en 95% BI: SARS-CoV-2-neutralisatietest - NT50 – fase 1, 2
Doses, 21 dagen uit elkaar – 65-85 jaar oud – BNT162b2 – Evaluerbare populatie immunogeniciteit

2.4.4. Discussie over klinische farmacologie

De keuze en dosis van het kandidaat-vaccin waren gebaseerd op de resultaten van twee klinische fase I-onderzoeken. Immunreacties en veiligheid van de twee kandidaten werden in beide onderzoeken bestudeerd. Het immuunsysteem reacties in termen van neutraliserende antilichaamreacties toonden duidelijk aan dat twee doses resulteerden in: verhoogde geometrische gemiddelde titers (GMT's) vergeleken met de respons na alleen de eerste dosis. Dus in de afwezigheid van een serologisch correlaat van bescherming, ondersteunden deze gegevens dat twee doses nodig zouden zijn bij volwassenen. De responsen waren numeriek hoger in groepen met hogere doses vergeleken met lagere doses, maar verschilde niet wezenlijk tussen 10µg en 30µg. De neutraliserende antilichaamreacties tussen de twee vaccinkandidaten worden als vergelijkbaar beschouwd, hoewel er geen formele vergelijking werd gemaakt. De reacties op de vaccins waren hoger in vergelijking met een pool van menselijke herstellende sera in studie BNT162-001. In beide onderzoeken werden zowel proefpersonen van 55 jaar en ouder als jongere geïncludeerd volwassenen. De reacties bij ouderen waren lager in vergelijking met jongere volwassenen, maar het verschil is waarschijnlijk: geen klinische relevantie, ook gezien de vertraagde piek. Voor BNT162b1 en BNT162b2 waren de S1- en RBD-bindende IgG-kinetiek vergelijkbaar met de kinetiek van neutraliserende antilichamen, met lagere IgG-concentraties in de oudere leeftijdsgroep dan in de jongere leeftijdsgroep. Verdere evaluatie van de persistentie van antilichamen is aan de gang. Neutraliserende antilichaamtiters worden gevolgd tot: het einde van 162 dagen na dosis 2 voor onderzoek BNT162-01 en tot 2 jaar voor onderzoek C459001. Laatste onderzoeksrapport van onderzoek C4591001 wordt verzocht zo snel mogelijk te worden ingediend (specifiek verplichting).

De immuunresponsen die door het vaccin tegen opkomende circulerende stammen van SARS-CoV-2 worden geïnduceerd, zullen ook worden onderzocht. Effectiviteitsonderzoeken die in het RMP zijn opgenomen, zijn belangrijk om inzicht te krijgen in de werking van het vaccin bij bijvoorbeeld muterende varianten. Efficiënte neutralisatie van spike-eiwitmutanten, inclusief RBD-sequentievarianten, werd waargenomen met sera van met vaccin geïnmuniseerde studie BNT162-01 deelnemers, die de neutralisatiebreedte aantonen van door vaccins opgewekte polyklonale antilichamen. Dit kan belangrijk zijn om te overwegen wanneer u geconfronteerd wordt met opkomende varianten met mutaties in de spike-eiwitten, bijv. de VK-variant, omdat het vaccin dat mogelijk nog steeds kan zorgen voor voldoende kruisneutralisatie. Verdere karakterisering van immuunresponsen werd opgenomen in onderzoek BNT162-001. Cellulair immuun reacties werden aangetoond in termen van IFN γ -producerende CD4+ en CD8-T-cellen. Daarnaast een duidelijke Th1-geparaliseerde respons, d.w.z. IFN γ /IL-2 ICS en beperkte IL-4 ICS werd aangetoond, wat geruststellend is in termen van het ontbreken van VAED. Voor het dosiscohort van 30 µg dat is gevaccineerd met BNT162b2-, CD4- en CD8-cytokine reacties vertoonden dezelfde intensiteit bij volwassenen en oudere volwassenen, terwijl voor het 30 µg dosiscohort gevaccineerd met BNT162b1, RBD-specifieke IL-2 producerende CD4+ en CD8+ T-cellen waren verminderd bij oudere volwassenen.

2.4.5. Conclusies over klinische farmacologie

De gegevens over de immuunrespons ondersteunen over het algemeen de keuze van het kandidaat-vaccin, BNT162b2, en de keuze van een schema met 2 doses van 30 µg. Het definitieve onderzoeksrapport van onderzoek C4591001 moet worden ingediend als: zodra beschikbaar (specifieke verplichting), inclusief gegevens over persistentie van immuunresponsen.

2.5. Klinische werkzaamheid

2.5.1. Dosis-responsstudie

Zie paragraaf 2.4.3.

2.5.2. hoofdstudie

Titel van de studie

Onderzoek C4951001: een fase 1/2/3, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, waarnemersblind, dosisbepalingsonderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van SARS-COV-2 RNA-vaccin te evalueren Kandidaten tegen COVID-19 bij gezonde personen

Methoden:

Studie deelnemers

Belangrijkste inclusiecriteria:

- Mannelijke of vrouwelijke deelnemers in de leeftijd van 18 tot en met 55 jaar, en 65 en 85 jaar, inclusief (fase 1), of ≥ 12 jaar (fase 2/3) bij randomisatie.
- Gezonde deelnemers met reeds bestaande stabiele ziekte, gedefinieerd als ziekte waarvoor geen significante verandering in therapie of ziekenhuisopname voor verergering van de ziekte gedurende de 6 weken

vóór inschrijving, zou kunnen worden opgenomen. Potentiële deelnemers met chronisch stabiel hiv, HCV of HBV-infectie kan in aanmerking komen voor opname als ze voldoen aan de in het protocol gespecificeerde criteria.

- Alleen fase 2/3: deelnemers die, naar het oordeel van de onderzoeker, een hoger risico liepen op: het oplopen van COVID-19 (inclusief, maar niet beperkt tot, gebruik van massatransport, relevant demografie en essentiële eerstelijnsverleners).
- In staat om persoonlijk ondertekende geïnformeerde toestemming te geven/ouder(s)/wettelijke voogd in staat te hebben: ondertekende geïnformeerde toestemming geven
- Uitsluitingscriteria:
 - Andere medische of psychiatrische aandoening, waaronder recente of actieve zelfmoordgedachten/-gedrag of laboratoriumafwijking die het risico op deelname aan het onderzoek verhoogde of, in het geval van de onderzoeker, oordeel, maakte de deelnemer ongeschikt voor het onderzoek.
 - Voorgeschiedenis van ernstige bijwerking geassocieerd met een vaccin en/of ernstige allergische reactie op: elk onderdeel van de onderzoeksinterventie.
 - Ontvangst van medicijnen bedoeld om COVID-19 te voorkomen.
 - Eerdere klinische of microbiologische diagnose van COVID-19.
 - Immunogecompromitteerde personen met bekende of vermoede immunodeficiëntie, zoals vastgesteld door anamnese en/of laboratorium/lichamelijk onderzoek.
 - Bloedingsdiathese of aandoening geassocieerd met langdurige bloeding die, naar de mening van de onderzoeker, een contra-indicatie voor intramusculaire injectie.
 - Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
 - Eerdere vaccinatie met elk coronavirusvaccin.
 - Personen die werden behandeld met immunosuppressieve therapie, waaronder cytotoxische middelen of systemische corticosteroiden, bijv. voor kanker of een auto-immuunziekte, of geplande ontvangst tijdens het onderzoek. Als systemische corticosteroiden kortdurend (<14 dagen) voor de behandeling van een acute ziekte, mogen deelnemers niet zijn ingeschreven voor de studie totdat de behandeling met corticosteroiden gedurende ten minste 28 dagen vóór de studie was stopgezet interventie administratie. Geïnhaleerd/verneveld, intra-articulair, intravasaal of topisch (huid- of ogen) waren corticosteroiden toegestaan.
 - Ontvangst van bloed/plasma producten of immunoglobuline, vanaf 60 dagen voor studieinterventie

toediening of geplande ontvangst tijdens het onderzoek.

- Deelname aan andere onderzoeken met onderzoeksinterventie binnen 28 dagen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en/of tijdens studiedeelname

• Eerdere deelname aan andere onderzoeken met onderzoeksinterventie die lipiden bevatten nanodeltjes

behandelingen

De vaccinkandidaat die werd geselecteerd voor fase 2/3-evaluatie was BNT162b2 in een dosis van 30 µg. In fase 2/3 van de deelnemers werd 1:1 gerandomiseerd om vaccin of placebo, normale zoutoplossing (0,9% natrium) te krijgen chloride-oplossing voor injectie). De injectie was intramusculair voor zowel het vaccin als de placebo.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 69/140

Beschikbare gegevens over veiligheid, werkzaamheid en immunogeniciteit hebben betrekking op vaccins die zijn gemaakt volgens de productieproces dat wordt gebruikt voor batches van klinische proeven.

De schaal van de BNT162b2-productie is vergroot om toekomstige levering te ondersteunen. BNT162b2 gegenereerd met behulp van het productieproces dat een groter aanbod ondersteunt (commercieel proces) zal worden toegediend aan ongeveer 250 deelnemers in de leeftijd van 16 tot 55 jaar, per lot, in het onderzoek. Gegevens worden verwacht in februari 2021. Zie de sectie Kwaliteit over de vergelijkbaarheid van klinische lots en commerciële kavels.

Doelen

De uitkomsten van de primaire werkzaamheidsdoelstellingen werden opgenomen in het klinische onderzoeksrapport dat werd ingediend in deze applicatie. Resultaten van de secundaire doelstellingen worden in 2021 verwacht.

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde COVID-19 die optreedt bij: 7 dagen na de tweede dosis bij deelnemers zonder bewijs van infectie vóór vaccinatie

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde COVID-19 die optreedt bij: 7 dagen na de tweede dosis bij deelnemers met en zonder bewijs van infectie voor vaccinatie

Primaire veiligheidsdoelstellingen

• Om het veiligheidsprofiel van profylactische BNT162b2 te definiëren bij de eerste 360 gerandomiseerde deelnemers (Fase 2)

• Om het veiligheidsprofiel van profylactisch BNT162b2 te definiëren bij alle deelnemers gerandomiseerd in fase 2/3

• Om het veiligheidsprofiel van profylactisch BNT162b2 te definiëren bij deelnemers van 12 tot 15 jaar in Fase 3

Secundaire werkzaamheidsdoelstellingen

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde COVID-19 die optreedt bij: 14 dagen na de tweede dosis bij deelnemers zonder bewijs van infectie vóór vaccinatie

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde COVID-19 die optreedt bij: 14 dagen na de tweede dosis bij deelnemers met en zonder bewijs van infectie ervoor vaccinatie

• Om de werkzaamheid van profylactisch BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde ernstige COVID-19 optredend vanaf 7 dagen en vanaf 14 dagen na de tweede dosis bij deelnemers zonder bewijs infectie vóór vaccinatie

• Om de werkzaamheid van profylactisch BNT162b2 te evalueren tegen bevestigde ernstige COVID-19 optredend vanaf 7 dagen en vanaf 14 dagen na de tweede dosis bij deelnemers met en zonder bewijs van infectie vóór vaccinatie

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 tegen bevestigde COVID-19 te beschrijven (volgens: de CDC-gedefinieerde symptomen) die optreden vanaf 7 dagen en vanaf 14 dagen na de tweede dosis in deelnemers zonder bewijs van infectie vóór vaccinatie

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 70/140

• Om de werkzaamheid van profylactische BNT162b2 tegen bevestigde COVID-19 te beschrijven (volgens: de CDC-gedefinieerde symptomen) die optreden vanaf 7 dagen en vanaf 14 dagen na de tweede dosis in deelnemers met en zonder bewijs van infectie vóór vaccinatie.

Secundaire immunogeniciteitsdoelstellingen

• Om de non-inferioriteit van de immuunrespons op profylactische BNT162b2 in . aan te tonen deelnemers van 12 tot 15 jaar vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar (gegevens niet opgenomen in dit rapport)

Verkennde doelstellingen

• Om de immuunrespons in de tijd op profylactisch BNT162b2 en persistentie van immuunrespons bij deelnemers met en zonder serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie vóór vaccinatie

• Om de immuunrespons (niet-S) op SARS-CoV-2 te evalueren bij deelnemers met en zonder bevestigde COVID-19 tijdens het onderzoek

• Om de serologische reacties op de BNT-vaccinkandidaat te beschrijven in gevallen van:

- Bevestigd COVID-19

- Bevestigde ernstige COVID-19

- SARS-CoV-2-infectie zonder bevestigde COVID-19

• Om de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van profylactische BNT162b2 bij individuen te beschrijven met bevestigde stabiele HIV-ziekte

• Om de veiligheid en immunogeniciteit van profylactisch BNT162b2 bij personen van 16 tot 55 . te beschrijven jaar gevaccineerd met onderzoeksinterventie geproduceerd door twee verschillende fabrikanten processen (zie onder Behandeling).

Resultaten/eindpunten

immunogeniciteit

Zie het hoofdstuk over farmacodynamiek voor een beschrijving van de immunologische methoden die in fase 1 en 2 hiervan zijn gebruikt studie. Dezelfde methoden worden ook in fase 3 gebruikt, maar resultaten zijn nog niet beschikbaar.

Primaire werkzaamheidseindpunten

Eerste primaire eindpunt: incidentie van COVID-19 per 1000 persoonsjaren follow-up bij deelnemers zonder serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime – gevallen bevestigd 7 dagen na dosis 2.

Tweede primaire eindpunt: COVID-19-incidentie per 1000 persoonsjaren follow-up bij deelnemers met en zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime - gevallen bevestigd ≥ 7 dagen na dosis 2.

Secundaire werkzaamheidseindpunten

COVID-19 bevestigd ten minste 14 dagen na Dosis 2: COVID-19 incidentie per 1000 persoonsjaren van follow-up bij deelnemers ofwel (1) zonder of (2) met en zonder serologisch of virologisch bewijs van

Ernstig COVID-19: incidentie per 1000 persoonsjaren follow-up bij deelnemers ofwel (1) zonder of (2) met en zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime - gevallen bevestigd ofwel (1) ≥ 7 dagen na dosis 2 of (2) ≥ 14 dagen na dosis 2.

Definities van COVID-19-gevallen

Deelnemers die mogelijke COVID-19-symptomen ontwikkelden, moesten onmiddellijk contact opnemen met de site en, indien bevestigd, zo snel mogelijk (binnen 3 dagen na begin van de symptomen en uiterlijk 4 dagen na het verdwijnen van de symptomen). Bij het bezoek (of voorafgaand aan het bezoek, indien een zelfuittestrijke werd gebruikt), moesten de onderzoekers klinische informatie en resultaten verzamelen van lokale standaardzorgtests die voldoende zijn om een COVID-19-diagnose te bevestigen. Onderzoekers moesten een neus krijgen uitstrijkje (midden neusschelp) voor testen in een centraal laboratorium met behulp van een gevalideerde reverse transcriptie-polymerasekettingreactie (RT-PCR) test (Cepheid; FDA goedgekeurd onder EUA) om SARS-CoV-2 te detecteren. Als de evaluatie werd uitgevoerd door telehealth, moest de deelnemer zelf een neusuitstrijkje ophalen en verzenden ter beoordeling in het centraal laboratorium. Een resultaat van een lokale nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) was slechts: acceptabel als het voldoet aan de in het protocol gespecificeerde criteria en als er geen centraal laboratoriumresultaat beschikbaar is. Er zullen twee definities van SARS-CoV-2-gerelateerde gevallen en SARS-CoV-2-gerelateerde ernstige gevallen worden overwogen (voor beide zal de aanvangsdatum van de zaak de datum zijn waarop de symptomen voor het eerst werden ervaren door de deelnemer; als er binnen 4 dagen na het verdwijnen van alle eerdere symptomen nieuwe symptomen worden gemeld, ze worden beschouwd als onderdeel van een enkele ziekte):

Bevestigde COVID-19 (gedefinieerd voor FDA-richtlijnen): aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende symptomen en SARS-CoV-2 NAAT-positief tijdens, of binnen 4 dagen voor of na de symptomatische periode, ofwel op het centrale laboratorium of bij een lokale testfaciliteit (met behulp van een acceptabele test):

- Koorts;
 - Nieuwe of verhoogde hoest;
 - Nieuwe of verhoogde kortademigheid;
 - Rillingen;
 - Nieuwe of verhoogde spierpijn;
 - Nieuw verlies van smaak of geur;
 - Keelpijn;
 - Diarree;
 - Braken.
- De tweede definitie, die kan worden bijgewerkt naarmate er meer bekend wordt over COVID-19, omvat de volgende aanvullende symptomen gedefinieerd door de CDC:

- Vermoeidheid;
 - Hoofdpijn;
 - Verstopte neus of loopneus;
 - Misselijkheid.
- Bevestigde ernstige COVID-19: bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:
- Klinische tekenen in rust die wijzen op ernstige systemische ziekte ($RR \geq 30$ ademhalingen per minuut, $HR \geq 125$ slagen per minuut, $SpO_2 \leq 93\%$ op kamervlucht op zeeniveau, of $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg);

- Ademhalingsfalen (gedefinieerd als high-flow zuurstof nodig hebben, niet-invasieve beademing, mechanisch ventilatie, of ECMO);

Bewijs van shock ($SBP < 90$ mm Hg, $DBP < 60$ mm Hg, of vasopressoren vereist);

- Aanzienlijke acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;

- Opname op een IC;

- Dood.

Bovendien werd het bewijs van eerdere infectie bepaald door virologische testen via NAAT op mid-turbinate uitstrijkje en serologische testen op IgG tegen het SARS-CoV-2 N-antigeen. Er zal een serologische definitie worden gebruikt voor deelnemers zonder klinische presentatie van COVID-19:

Bevestigde seroconversie naar SARS-CoV-2 zonder bevestigde COVID-19: positieve N-binding antilichaamresultaat in een deelnemer met een eerder negatief N-bindend antilichaamresultaat. Bovendien werd een eerdere infectie met SARS-CoV-2 ook beoordeeld bij dosis 2 (NAAT) en wordt deze geëvalueerd voor maximaal 24 maanden. Het doel is om de persistentie van de werkzaamheid te beoordelen, de werkzaamheid te onderzoeken tegen asymptomatische SARS-CoV-2-infecties en om de veiligheid te garanderen bij zowel seronegatieve als seropositieve deelnemers.

Steekproefgrootte:

Voor fase 2/3, met aannames van een echte VE van 60% na de tweede dosis van het onderzoeksproduct, een totaal van ongeveer 164 eerste bevestigde gevallen van COVID-19-ziekte zullen 90% stroom leveren aan concluderen echte VE $> 30\%$ met hoge waarschijnlijkheid, waardoor vroegtijdig stoppen voor werkzaamheid bij de 1A mogelijk is. Dit zou worden bereikt met 17.600 evalueerbare deelnemers per groep of 21.999 vaccinotvangers gerandomiseerd in a 1:1-verhouding met placebo, voor een totale steekproefomvang van 43.998, gebaseerd op de aanname van een ziekte van 1,3% percentage per jaar in de placebogroep, opbouw van 164 eerste primaire eindpuntgevallen binnen 6 maanden, en 20% van de deelnemers is niet evalueerbaar of heeft serologisch bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2, waardoor ze mogelijk immuun worden voor verdere infectie. Afhankelijk van de evolutie van de pandemie, is het mogelijk dat het aanvalpercentage van COVID-19 veel hoger is, in welk geval de opbouw zou naar verwachting sneller zijn, waardoor het primaire eindpunt van de studie veel kan worden geëvalueerd eerder.

Randomisatie en verblind (maskering)

Toewijzing van deelnemers aan vaccingroepen werd uitgevoerd met behulp van een IRT-systeem (IWR).

De deelnemers werden 1:1 gerandomiseerd naar een actief vaccin of placebo.

De studie omvatte deelnemers ≥ 12 jaar, als volgt gestratificeerd: 12 tot 15, 16 tot 55 jaar of > 56

jaar. Het was de bedoeling dat minimaal 40% van de deelnemers zou worden ingeschreven in de > 56 -jarige laag.

Het onderzoekspersoneel dat de onderzoeksinterventies ontvangt, bewaart, verstrekt, voorbereidt en toedient ongeblindeerd waren. Al het andere onderzoeks- en locatiepersoneel, inclusief de onderzoeker, het onderzoekspersoneel en deelnemers, waren geblindeerd om interventie-opdrachten te bestuderen.

Uitzonderingen op blinding voor bijvoorbeeld DMC-activiteiten werden beschreven en acceptabel bevonden.

Werkzaamheidsanalysemethoden

Tijdens fase 2/3 waren tussentijdse analyses vooraf gespecificeerd in het uit te voeren protocol na opbouw van ten minste 62, 92 en 120 evalueerbare COVID-19-gevallen, waarbij een overweldigende werkzaamheid kan worden verklaard als het primaire eindpunt werd bereikt met een posterieure kans dat de werkelijke VE >30% is (dwz $P[VE > 30\% | \text{gegevens}] > 99,5\%$ bij een tussentijdse analyse of >98,6% bij de eindanalyse). De succesdrempel voor elke tussentijdse analyse werd gekalibreerd om de algemene type I-fout op 2,5% te beschermen. Nuttelosheid werd ook beoordeeld, en de studie zou kunnen worden stopgezet wegens gebrek aan voordeel als de voorspelde waarschijnlijkheid om vaccin aan te tonen werkzaamheid bij de eindanalyse was <5% bij een van de eerste 2 geplande tussentijdse analyses. Werkzaamheid en futiliteitsgrenzen werden op een niet-bindende manier aangebracht. De berekening van de posterieure kans en de geloofwaardige interval werden aangepast voor surveillancetijd. Voor subgropanalyses van de primaire werkzaamheid eindpunt werd een 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend. VE wordt gedefinieerd als $100\% \times (1 - IRR)$, waarbij de ziekteratio (IRR) wordt berekend als de verhouding van het eerste bevestigde COVID-19-ziektecijfer in de vaccinagroep naar het overeenkomstige ziektecijfer in de placebogroep. VE wordt aangetoond als er is overtuigend bewijs (dwz een posterieure waarschijnlijkheid groter dan 99,5% bij een tussentijdse analyse of groter) dan 98,6% bij de uiteindelijke analyse) dat de werkelijke VE van BNT162b2 >30% is met behulp van een bèta-binomiaal model, waarbij VE de werkzaamheid vertegenwoordigt voor profylactische BNT162b2 tegen bevestigde COVID-19 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatie regime. Deelnemers met positieve of onbekende NAAT-resultaten bij een ziektebezoek vóór 7 dagen na dosis 2 waren niet meegenomen in de evaluatie voor VE. Gevallen werden geteld vanaf 7 dagen na dosis 2. De interimanalyse werd alleen uitgevoerd voor het eerste primaire werkzaamheidseindpunt. Andere werkzaamheidsgegevens geanalyseerd voor de tussentijdse analyse werden samengevat met beschrijvende samenvattende statistieken, waaronder: Aantal COVID-19-gevallen in de BNT162b2- en placebogroepen op basis van:

- bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie bij baseline volgens NAAT- of N-antigeenbindingstest

- subgroepstatus (dwz leeftijd, geslacht, ras, etniciteit baseline SARS-CoV-2-status)

- COVID-19-gevallen die voldoen aan de protocolcriteria als ernstig na de eerste en tweede dosis. Bij de eerste tussentijdse analyse werd voldaan aan de overweldigende successcriteria voor werkzaamheid, dus verdere formele tussentijdse analyses worden niet uitgevoerd. De uiteindelijke analyse van alle protocol gespecificeerde primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten waren vooraf gespecificeerd in het uit te voeren protocol na het behalen van het definitieve aantal COVID-19 gevallen (minstens 164 gevallen). Subgropanalyses van VE werden uitgevoerd voor de primaire eindpunt en secundair eindpunt van ernstige COVID-19-gevallen. Aanvullende post hoc analyses van subgroepen gedefinieerd door comorbiditeit risicobeoordeling werden uitgevoerd. Secundaire werkzaamheid werd geanalyseerd op dezelfde manier als primaire werkzaamheid (paragraaf 2.5.4.1.2.2), met gebruikmaking van de casusdefinities voor ernstig COVID-19- en CDC-criteria voor COVID-19

statistische methoden

De schattingen om de werkzaamheidsdoelstellingen te evalueren waren gebaseerd op evalueerbare populaties voor werkzaamheid.

Deze schattingen schatten het vaccineffect in de hypothetische setting waar deelnemers de studieschema's en protocolvereisten zoals aangegeven. Daarnaast werd VE ook geanalyseerd door alle-beschikbare werkzaamheidspopulatie.

De evalueerbare werkzaamheidspopulatie omvatte alle in aanmerking komende gerandomiseerde deelnemers die alle vaccinatie(s) zoals gerandomiseerd, met dosis 2 ontvangen binnen de vooraf gedefinieerde periode (19-42 dagen erna Dosis 1), en had geen andere belangrijke protocolafwijkingen zoals bepaald door de arts op of voor 7 dagen na dosis 2. Dit was de primaire analysepopulatie voor alle werkzaamheidsanalyses. Aanvullende analyses op basis van alle beschikbare werkzaamheidspopulaties, inclusief alle gerandomiseerde deelnemers die volledige respectievelijk 1 en 2 vaccinatiedoses, werden ook uitgevoerd.

De twee primaire eindpunten werden hiërarchisch getest. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren: sequentieel geëvalueerd in een vooraf gespecificeerde volgorde nadat de primaire eindpunten waren bereikt. Ontbrekende gegevens waren niet toegerkend voor de primaire of secundaire analyses. Gevoeligheidsanalyse van ontbrekende laboratoriumgegevens was uitgevoerd voor het primaire eindpunt met MNAR-aanname.

VE werd als volgt geschat: $100 \times (1 - IRR)$, waarbij IRR de berekende verhouding is van bevestigde COVID-19 ziekte per 1000 persoonsjaren follow-up in de actieve vaccinagroep tot het overeenkomstige ziektecijfer in de placebogroep vanaf 7 dagen na de tweede dosis.

Voor de primaire en secundaire eindpunten werd een Bayesiaanse benadering gebruikt. Een bèta voorafgaand, bèta (0.700102, 1), werd gebruikt voor $\theta = (1 - VE)/(2 - VE)$. De prior was gecentreerd op $\theta = 0.4118$ (VE=30%). Het 95%-interval voor θ is (0,005, 0,964) en het overeenkomstige voorafgaande 95%-interval voor VE is (-26,2, 0,995), de Bayesiaanse benadering werd niet gebruikt voor de punt-schatting voor VE. Bij de uiteindelijke analyse moest de werkzaamheid worden verklaard als de posterieure kans op VE groter dan of gelijk aan 30% ("p") > 98,60%.

Tijdens fase 2/3 waren 4 tussentijdse analyses (IA's) gepland om te worden uitgevoerd door een niet-geblindeerde statistiek team na optelling van ten minste 32, 62, 92 en 120 gevallen. De uiteindelijke analyse moest worden uitgevoerd wanneer:

Er werden 164 gevallen waargenomen. Bij 94 gevallen is echter slechts één tussentijdse analyse uitgevoerd. De laatste analyse werd uitgevoerd met 170 gevallen. Ten tijde van de IA's, futiliteit en VE met betrekking tot de eerste primaire eindpunt waren gepland om te worden beoordeeld. De uitgevoerde IA was succesvol, evenals de definitieve analyse, en de resultaten waren consistent met de IA.

De succesdrempel voor elke tussentijdse analyse moest worden gekalibreerd om de algemene type I-fout bij te beschermen 2,5%. Het risico om ten onrechte te concluderen dat de VE hoger is dan 30% (het type I-foutenpercentage) met de voorgestelde Bayesiaans model en over de tussentijdse analyses en eindanalyse onder aanname van 30% vaccin werkzaamheid is 0,021 (eenzijdig). Daarom wordt het type I-foutenpercentage voor het primaire eindpunt gecontroleerd. Hoewel er slechts één tussentijdse analyse werd uitgevoerd, was de algemene type I-fout (algemene kans op succes wanneer echte VE = 30% werd gecontroleerd op 0,025 met het oorspronkelijk voorgestelde succes / zinloosheid grenzen.

Hoewel Bayesiaanse analyse gewoonlijk niet wordt geaccepteerd als bevestigend bewijs in centrale onderzoeken, is de omvang van het effect in deze studie, maakt deze zorg overbodig. Vandaar dat de conclusies van de gevolgtrekkingen worden als robuust beschouwd.

Resultaten

Dispositie van alle gerandomiseerde proefpersonen - ~ 38000 proefpersonen voor fase 2/3-analyse

Opmerking: 1 proefpersoon werd gerandomiseerd maar ondertekende geen geïnformeerde toestemming en is niet opgenomen in een analysepopulatie

Opmerking: vanwege een doseringsfout kregen 2 proefpersonen een extra dosis BNT162b2 (30 µg) en één dosis

placebo

Opmerking: HIV-positieve proefpersonen zijn opgenomen in deze samenvatting, maar niet opgenomen in de analyse van het totale onderzoek doelen.

A. N=aantal gerandomiseerde proefpersonen in de gespecificeerde groep, of de totale steekproef. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekeningen

B. n=aantal onderwerpen met de specifieke kenmerken

Werving

Deze studie is aan de gang en de deelnemers worden nog steeds ingeschreven en geëvalueerd in fase 3.

Onderwerp Eerste bezoek: 29 april 2020

Data Cut-off data:

- 24 augustus 2020 (Fase 1 veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens tot 1 maand na dosis 2)
- 02 september 2020 (Veiligheidsgegevens fase 2 alleen 7 dagen na dosis 2)

- 06 oktober 2020 (Fase 2/3 veiligheidsgegevens 1 maand na Dosis 2 voor de eerste 6610 deelnemers, en beschikbare veiligheidsgegevens voor alle 36.855 deelnemers)
- 04 november 2020 (Fase 2/3 eerste tussentijdse analyse voor werkzaamheid bij 94 gevallen)

Als gevolg hiervan zijn 44.822 proefpersonen ingeschreven en zijn 43.386 proefpersonen gerandomiseerd op 153 centra, in 6 landen wereldwijd, waaronder: Verenigde Staten (131 centra, 33.068 proefpersonen), Argentinië (1 site, 5.776 proefpersonen), Brazilië (2 sites, 2.900 proefpersonen), Turkije (9 sites, 342 proefpersonen), Zuid-Afrika (4 sites, 800 onderwerpen) en Duitsland (6 sites, 500 onderwerpen).

Uitvoering van de studie

Dit onderzoek heeft uitgebreide wijzigingen of aanpassingen ondergaan. De wijzigingen van de fase 1 van de studie worden aanvaardbaar geacht voor een dosisebepalingsontwerp. Protocolwijzigingen betreffende de fase 3 van het onderzoek zijn over het algemeen voldoende gemotiveerd en acceptabel, aangezien van hen niet wordt verwacht dat ze invloed hebben op de conclusies over de werkzaamheid. Belangrijkste wijzigingen hebben toegestaan om adolescenten van 12 tot op te nemen 15 jaar in de studie en bijbehorende doelstellingen toegevoegd. Bovendien zijn secundaire werkzaamheidseindpunten om COVID-19-gevallen op te nemen die zich voordeden vanaf 14 dagen nadat de tweede dosis was toegevoegd. De SAP was tweemaal gewijzigd in overeenstemming met protocolwijzigingen.

Basisgegevens

Over het algemeen waren de demografische kenmerken goed uitgebalanceerd tussen de onderzoeksgroepen.

Demografie (populatie voor het primaire werkzaamheidseindpunt) »

Comirnaty

(N=18.242)

N (%)

Placebo

(N=18.379)

N (%)

Sex

Mannelijk

9318 (51,1)

9225 (50,2)

Vrouwelijk

8924 (48,9)

9154 (49,8)

Leeftijd (jaren)

Gemiddelde (SD)

50,6 (15,70)

50,4 (15,81)

Mediaan

52,0

52,0

Min, max

(12, 89)

(12, 91)

Leeftijdsgroep

≥12 t/m 15 jaar

46 (0,3)

42 (0,2)

≥16 t/m 17 jaar

66 (0,4)

68 (0,4)

≥16 t/m 64 jaar

14.216 (77,9)

14.299 (77,8)

≥65 t/m 74 jaar

3176 (17,4)

3226 (17,6)

≥75 jaar

804 (4,4)

812 (4,4)

75 t/m 85 jaar

799 (4,4)

807 (4,4)

>85 jaar

5 (0,0)

5 (0,0)

Ras

wit

15.110 (82,8)

15.301 (83,3)

Zwart of Afro-Amerikaans

1617 (8,9)

1617 (8,8)

American Indian of Alaska Native

118 (0,6)

106 (0,6)

Aziatisch

815 (4,5)

810 (4,4)

Inheems Hawaïaans of andere Stille Oceaan

Eilandbewoner

48 (0,3)

29 (0,2)

andere »

534 (2,9)

516 (2,8)

etniciteit

Spaans of latino

4886 (26,8)

4857 (26,4)

Niet Spaans of Latino

13.253 (72,7)

13.412 (73,0)

Niet gemeld

103 (0,6)

110 (0,6)

comorbiditeiten »

Ja

8432 (46,2)

8450 (46,0)

Nee

9810 (53,8)

9929 (54,0)

A. Alle in aanmerking komende gerandomiseerde deelnemers die alle vaccinatie(s) ontvangen zoals gerandomiseerd binnen de

vooraf gedefinieerd venster, geen andere belangrijke protocolafwijkingen hebben zoals bepaald door de arts, en

geen bewijs hebben van een SARS-CoV-2-infectie vóór 7 dagen na dosis 2.

B. Inclusief multiraciale en niet gerapporteerd.

C. Aantal deelnemers met 1 of meerdere comorbiditeiten die de kans op ernstige COVID-19 vergroten ziekte

-

Chronische longziekte (bijv. emfyseem en chronische bronchitis, idiopathische longfibrose en cystische fibrose) of matige tot ernstige astma

-

Aanzienlijke hartziekte (bijv. hartfalen, coronaire hartziekte, aangeboren hartziekte, cardiomyopathiën en pulmonale hypertensie)

-

Obesitas (body mass index ≥ 30 kg/m²)

-

Diabetes (Type 1, Type 2 of zwangerschap)

-

Leverziekte

– Infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (niet opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid)

Comorbiditeiten bij baseline - veiligheidspopulatie 38.000 proefpersonen - bij definitieve analyse:

Tabel 3. Charlson-comorbiditeiten bij baseline – 3800 proefpersonen voor fase 2/3-analyse – veiligheid

Bevolking

De studie sloot deelnemers uit die immuungecompromitteerd waren en degenen die eerdere klinische of microbiologische diagnose van COVID-19. Deelnemers met een reeds bestaande stabiele ziekte, gedefinieerd als ziekte

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 78/140

geen significante verandering in therapie of ziekenhuisopname nodig voor verergering van de ziekte gedurende de 6 weken vóór inschrijving, werden opgenomen, evenals deelnemers met een bekende stabiele infectie met humane immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).

Getallen geanalyseerd

De dispositie van de werkzaamheidspopulaties wordt beschreven in de onderstaande tabel. Er was een onbalans tussen de twee onderzoeksgroepen op het aantal proefpersonen dat is uitgesloten van de evalueerbare werkzaamheid bevolking. De twee redenen die verantwoordelijk zijn voor deze onbalans waren "Doserings-/toedieningsfout, onderwerp" geen juiste dosis vaccin gekregen" (n=105 in vaccins en n=3 in placebo) en "IP toegediend dat niet geschikt werd geacht voor gebruik door Almac" (n=144 in vaccins en n=0 in placebo). Er kan zijn verschillende verklaringen voor deze onbalans, zoals hieronder opgesomd:

-
-
-

Aangezien de placebo een vast volume zoutoplossing was, waarvoor geen verdunning nodig was, was de kans op a de doseringsfout in de placebogroep was lager in vergelijking met het vaccin, waarvoor verdunning nodig was.

-

Een geïsoleerde doserings-/toedieningsfout in één klinisch centrum die een groter aantal patiënten treft: deelnemers die BNT162b2 ontvingen (n=52 deelnemers) heeft bijgedragen aan deze onbalans.

-

Almac was verantwoordelijk voor het bepalen van de geschiktheid voor gebruik van een onderzoeksproduct dat: onderhevig aan een temperatuurexcursie. Door de verschillen in de vereiste bewaarcondities (omgeving voor de placebo versus ultrakoud voor de BNT162b2), temperatuurschommelingen waren niet een probleem voor de placebo, maar waren voor BNT162b2.

Het protocolontwerp was zodanig dat, als een deelnemer een van de gespecificeerde triggersymptomen had, die zouden kunnen wijzen op COVID-19, zou een mogelijk bezoek aan een COVID-19-ziekte moeten plaatsvinden, inclusief het verkrijgen van een wattenstaafje voor het centraal laboratorium.

Tabel 4 Werkzaamheidspopulaties

Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)

BNT162b2 (30

Placebo

Totaal

g)

n a (%)

n a (%)

n a (%)

Gerandomiseerde s

21823 (100,0) 21828 (100,0) 43651 (100,0)

Dosis 1 alle beschikbare werkzaamheidspopulatie

21768 (99,7)

21783 (99,8) 43551 (99,8)

Onderwerpen zonder bewijs van infectie vóór dosis 1

20314 (93,1)

20296 (93,0) 40610 (93,0)

Proefpersonen uitgesloten van alle beschikbare werkzaamheidspopulatie van dosis 1

55 (0,3)

45 (0,2)

100 (0,2)

Reden voor uitsluiting :

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 79/140

Niet minimaal 1 vaccinatie gehad

54 (0,2)

45 (0,2)

99 (0,2)

Heeft geen geïnformeerde toestemming gegeven

1 (0,0)

0

1 (0,0)

Dosis 2 alle beschikbare werkzaamheidspopulatie

20566 (94,2)

20536 (94,1) 41102 (94,2)

Proefpersonen zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2

18701 (85,7)

18627 (85,3) 37328 (85,5)

Proefpersonen zonder bewijs van infectie vóór 14 dagen na dosis 2

18678 (85,6)

18563 (85,0) 37241 (85,3)

Proefpersonen uitgesloten van Dosis 2 alle beschikbare werkzaamheidspopulatie

1257 (5,8)

1292 (5,9)

2549 (5,8)

Reden voor uitsluiting :

Geen 2 vaccinaties gekregen

1256 (5,8)

1292 (5,9)

2548 (5,8)

Heeft geen geïnformeerde toestemming gegeven

1 (0,0)

0

1 (0,0)

Evalueerbare werkzaamheid (7 dagen) populatie

20033 (91,8)

20244 (92,7) 40277 (92,3)

Proefpersonen zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2

18242 (83,6)

18379 (84,2) 36621 (83,9)

Evalueerbare werkzaamheid (14 dagen) populatie

20033 (91,8)

20243 (92,7) 40276 (92,3)

Proefpersonen zonder bewijs van infectie vóór 14 dagen na dosis 2

18219 (83,5)

18315 (83,9) 36534 (83,7)

Proefpersonen uitgesloten van evalueerbare werkzaamheid (7 dagen) populatie

1790 (8,2)

1584 (7,3)

3374 (7,7)

Proefpersonen uitgesloten van evalueerbare werkzaamheid (14 dagen) populatie

1790 (8,2)

1585 (7,3)

3375 (7,7)

Reden voor uitsluiting :

Gerandomiseerd maar voldeed niet aan alle geschiktheidscriteria

36 (0,2)
26 (0,1)
62 (0,1)
Heeft geen geïnformeerde toestemming gegeven
1 (0,0)
0
1 (0,0)
Niet alle vaccinaties gekregen zoals gerandomiseerd of niet ontvangen
1550 (7,1)
1561 (7,2)
3111 (7,1)
Dosis 2
binnen het vooraf gedefinieerde venster (19-42 dagen na dosis 1)
Had andere belangrijke protocolafwijkingen op of voor 7 dagen daarna
311 (1,4)
60 (0,3)
371 (0,8)
Dosis 2
Had andere belangrijke protocolafwijkingen op of voor 14 dagen daarna
311 (1,4)
61 (0,3)
372 (0,9)
Dosis 2
Opmerking: HIV-positieve proefpersonen zijn opgenomen in deze samenvatting, maar niet opgenomen in de analyses van de algemene onderzoeksdoelstellingen.
A. n = Aantal proefpersonen met het gespecificeerde kenmerk.
B. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
C. Onderwerpen kunnen om meer dan 1 reden zijn uitgesloten.

Resultaten en schatting

Primaire werkzaamheidseindpunten – definitieve analyse

Het resultaat voor de eerste primaire werkzaamheidsanalyse wordt weergegeven in Tabel 5. VE tegen bevestigde COVID-19 ten minste 7 dagen na dosis 2 was 95,0%, met 8 COVID-19-gevallen in de BNT162b2-groep vergeleken met 162 COVID-19-gevallen in de placebogroep.
De vaccinwerkzaamheid van BNT162b2 voor hetzelfde primaire werkzaamheidseindpunt op basis van de dosis 2 all-beschikbare werkzaamheidspopulatie was 95,2%, met 8 en 165 gevallen in de BNT162b2- en placebogroep.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 80/140
**Tabel 5 Werkzaamheid van het vaccin – Eerste COVID-19-vooral vanaf 7 dagen na dosis 2 – Onderwerpen
Zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – Evalueerbare werkzaamheid (7 dagen)**
Bevolking
Werkzaamheid eindpunt
Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)
BNT162b2 (30 g)
Placebo
(N_{een} = 18198)
(N_{con} = 18325)
n1 **s**
Surveillance n1 **s**
Toezicht
Tijd **c** (n2 **s**)
Tijd **c** (n2 **s**)
VE
(%)
(95%)
CI **c** **s**
Pr (VE >30% |
gegevens) **c**
Eerste COVID-19-incident van
7 dagen na dosis 2
8
2.214 (17411) 162 2.222 (17511)
95,0
(90,3,
97,6)
>0,9999
Afkortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotine-binding; NAAT = nucleinezuuramplificatietest; SARS-CoV-2 ~ernstig acuut
respiratoir syndroom coronavirus 2; VE = werkzaamheid van het vaccin.
Opmerking: proefpersonen die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van SARS-CoV-2 in het verleden
infectie (dvs N-binding antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd door NAAT [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2),
en had negatieve NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen nadat dosis 2 in de analyse was opgenomen.
A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.
B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.
C. Totale surveillancetijd in 1000 personooijaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt.
De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.
NS: n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.
e. Geïsofwaardig interval voor VE werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0,700102, 1) aangepast voor surveillancetijd.
Raadpleeg het plan voor statistische analyse, bijlage 2, voor meer details.
f. De posterieure kans (Pr) werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0,700102, 1) aangepast voor surveillancetijd.
Raadpleeg het plan voor statistische analyse, Bijlage 2, voor meer details.
Voor het tweede primaire werkzaamheidseindpunt werd VE voor BNT162b2 tegen bevestigde COVID-19 geëvalueerd
bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 7 dagen na dosis 2.
Gevalen werden geteld vanaf 7 dagen na dosis 2 (tabel 6). VE tegen bevestigde COVID-19 die zich voordoet bij
ten minste 7 dagen na dosis 2 was 94,6%, met 9 en 169 gevallen in de BNT162b2- en placebogroepen
respectievelijk.
De vaccinwerkzaamheid van BNT162b2 voor hetzelfde primaire werkzaamheidseindpunt op basis van de dosis 2 all-
beschikbare werkzaamheidspopulatie was 94,8%, met en 9 en 172 gevallen in de BNT162b2 en placebo
groep, respectievelijk.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 81/140
**Tabel 6 Werkzaamheid van het vaccin – Eerste COVID-19-incident vanaf 7 dagen na proefpersonen met dosis 2
Met of zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – Evalueerbare werkzaamheid (7
dagen)** **Bevolking**
Werkzaamheid eindpunt
Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)
BNT162b2 (30 g)
Placebo
(N_s = 19.965)
(N_{con} = 20172)
n1 **s**
Surveillance n1 **s**
Toezicht
Tijd **c** (n2 **s**)
Tijd **c** (n2 **s**)
VE
(%)
(95%)
CI **c** **s**
Pr (VE >30% |
gegevens) **c**
Eerste COVID-19-incident van
7 dagen na dosis 2
9 2.332 (18559) 169 2.345 (18708)
94,6
(89,9,
97,3)

>0.9999

Afkortingen: VE = vaccineffectiviteit.

A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.

B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.

C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.

NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.

e. Gelooftwaardig interval voor VE werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0.700102, 1) aangepast voor bewakingstijd. Raadpleeg het plan voor statistische analyse, bijlage 2, voor meer details.

F. De posterieure kans (Pr) werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0,700102, 1) gecorrigeerd voor bewakingstijd. Raadpleeg het plan voor statistische analyse, bijlage 2, voor meer details.

Er waren echter niet veel seropositieve proefpersonen: onder 38.000 proefpersonen waren er 407 personen

seropositief in de vaccingroep en 436 in de placebogroep in de leeftijdsgroepen 16-55 jaar, en 150

individueel seropositief in de vaccingroep en 152 in de placebogroep in de leeftijdsgroepen >55 jaar.

Alle bevestigde gevallen van COVID-19 na dosis 1

Een analyse van de gevallen die optreden vanaf dosis 1 en tot dosis 2 of 1 week na dosis 2 levert:

informatie over het begin van de bescherming.

Alle meldingen van COVID-19 met aanvang op enig moment na Dosis 1 zijn opgenomen in Tabel 7, die:

geeft een samenvatting van de gevallen voor alle deelnemers aan de dosis 1 alle beschikbare werkzaamheid (aangepaste intentie-to-treat) populatie, ongeacht bewijs van infectie vóór of tijdens het vaccinatieregime.

Onder deze deelnemers deden zich 50 gevallen van COVID-19 voor na dosis 1 in de BNT162b2-groep

vergeleken met 275 gevallen in de placebogroep (tabel 7). Met name in de BNT162b2-groep, de meeste gevallen

opgetreden vóór Dosis 2.

Afbeelding 9 geeft de cumulatieve incidentie weer voor het eerste COVID-19-incident na dosis 1 van allemaal

gevacineerde deelnemers op basis van dosis 1 alle beschikbare werkzaamheid (gemodificeerde intention-to-treat) populatie.

Het begin van de ziekte lijkt samen te lopen voor BNT162b2 en placebo tot ongeveer 14 dagen daarna

Dosis 1, op welk punt de curven divergeren, waarbij de gevallen gestaag opstapelen in de placebogroep, terwijl

vrijwel vlak blijven in de BNT162b2-groep. Uit tabel 7 en figuur 9 blijkt dat de eerste

dosis biedt gedeeltelijke bescherming, terwijl enkele gevallen zich voordoen na de tweede dosis.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 82/140

Tabel 7 Werkzaamheid van het vaccin – Eerste COVID-19-incident na dosis 1 – dosis 1 Alles beschikbaar

Werkzaamheid Bevolking

Werkzaamheid eindpunt

Subgroep

Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)

BNT162b2 (30 g)

Placebo

(N een =21669)

(N een =21686)

n1

Toezicht

n1

Toezicht

Tijd (n2 a)

Tijd (n2 a)

VE (%)

(95% BI)

Eerste COVID-19-incident na dosis 1 50

4.015 (21314)

275

3.982 (21258)

82,0

(75,6, 86,9)

Na dosis 1 tot vóór dosis 2

39

82

52,4

(29,5, 68,4)

≥10 dagen na dosis 1 tot vóór dosis 2 6

45

86,7

(68,6, 95,4)

Dosis 2 tot 7 dagen na Dosis 2

2

21

90,5

(61,0, 98,9)

≥7 dagen na dosis 2

9

172

94,8

(89,8, 97,6)

Afkortingen: VE = vaccineffectiviteit.

A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.

B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.

C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van dosis 1 tot het einde van de toezichtperiode.

NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.

e. Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode (aangepast voor surveillancetijd voor

algemene rij).

Figuur 9. Cumulatieve incidentiecurves voor het eerste COVID-19-voorval na dosis 1 – dosis 1 alles-

Beschikbare werkzaamheidspopulatie

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 83/140

Immunogeniciteitsresultaten

Het immunogeniciteitsgedeelte van onderzoek C4591001 wordt in deze rubriek gepresenteerd en is bedoeld om de

conclusies over veiligheid en immunogeniciteit uit fase 1. Dit zijn de enige immunogeniciteitsresultaten

van een grotere onderzoekspopulatie die in dit stadium beschikbaar is, en verdere resultaten van fase 3 worden verwacht

na goedkeuring. Bovendien kunnen alle gegevens die worden gegenereerd bij pogingen om een serologisch verband vast te stellen van

bescherming zal naar verwachting worden gemeld wanneer deze beschikbaar is.

De resultaten van de hier gerapporteerde immunogeniciteitsanalyses zijn gegenereerd op basis van de evalueerbare Dose 2

immunogeniciteitspopulatie; baseline positieve deelnemers (door N-bindend antilichaam of positieve NAAAT at

Bezoek 1) werden niet uitgesloten van deze analyses.

SARS-CoV-2 Neutraliserende titers en S1-bindende IgG-concentraties GMT's/GMC's

1 maand na dosis 2 (dag 52) van BNT162b2 waren er aanzienlijke stijgingen in SARS-CoV-2 50%

neutraliserende GMT's (Figuur 10) en S1-bindende IgG-concentraties (GMC's) (Figuur 11). GMT's/GMC's

waren hoger bij jongere deelnemers (18 tot 55 jaar) dan bij oudere deelnemers (56 tot 85 jaar

oud). Vergelijkbare trends werden waargenomen voor de SARS-CoV-2 90% neutraliserende GMT's (gegevens niet getoond in).

dit verslag).

Afbeelding 10. Geometrisch gemiddelde titers en 95% BI: SARS-CoV-2-neutralisatietest – NT50 – Fase 2 –

Dosis 2 Evalueerbare populatie immunogeniciteit

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 84/140

Afbeelding 11. Geometrisch gemiddelde concentraties en 95% BI: S1-bindende IgG-niveaussy – fase 2 Dosis 2

Evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Enkele deelnemers aan de populatie met evalueerbare immunogeniciteit van Dosis 2 hadden een positieve baseline SARS-CoV-2-status. Deze SARS-CoV-2-statuspositieve deelnemers werden afzonderlijk geanalyseerd van de baseline negatieve deelnemers. In het algemeen, 1 maand na dosis 2 bij ontvangers van BNT162b2, SARS-CoV-2 50% neutraliseert GMT's en S1-bindende IgG GMC's bij deelnemers met een positieve baseline SARS-CoV-2-status (n=3) waren numeriek hoger dan die waargenomen bij deelnemers met een negatieve baseline SARS-CoV-2-status (n=163).

Aanvullende analyses

Vaccinwerkzaamheid per subgroep

Voor beide primaire eindpunten werd VE ook geëvalueerd voor subgroepen van deelnemers naar leeftijd, geslacht ras/ethniciteit en land, zonder bewijs van eerdere infectie (Tabel 8). Resultaten voor extra leeftijd groepen worden getoond in Tabel 9.

Er werden post-hocanalyses van de werkzaamheid per risicostatus uitgevoerd. Voor deze analyses, at-risk deelnemers werden gedefinieerd als degenen die ten minste één Charlson Comorbidity Index-aandoening hadden of die zwaartlijvig waren (gedefinieerd als BMI ≥30 kg/m2) (tabel 11). Resultaten voor de all-beschikbare populatie waren vergelijkbaar; Nee klinisch relevante verschillen werden waargenomen in VE op basis van subgroep.

Deze subgroepanalyses worden van belang geacht. Er is geen bewijs van significant verminderde werkzaamheid bij oudere leeftijdsgroepen, dwz >90% werkzaamheid van het vaccin, zelfs bij personen ouder dan 75 jaar, hoewel niet statistisch significant aangezien er slechts enkele gevallen waren in deze leeftijdscategorie. Er waren geen gevallen in de 16-17-jarige leeftijdscategorie, maar de werkzaamheid zal naar verwachting niet lager zijn in jongere leeftijdsgroepen vergeleken met de totale onderzoekspopulatie. Bovendien is het geruststellend dat andere factoren, bijv etniciteit/ras, geslacht hadden geen invloed op de werkzaamheid. De werkzaamheid werd niet aangetoond bij proefpersonen die:

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 85/140

seropositief bij baseline, maar de subgroep was erg klein en de resultaten worden als niet overtuigend beschouwd in plaats van negatief in dit stadium.

Tabel 8

Werkzaamheid van vaccins – Eerste COVID-19-incident vanaf 7 dagen na dosis 2, door Subgroep – proefpersonen zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbaar
Werkzaamheid (7 dagen) Bevolking
Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)
BNT162b2 (30 g)
Placebo
(N_{een} = 18198)
(N_{een} = 18325)
Werkzaamheid eindpunt

n1 ^a
Toezicht
n1 ^a
Toezicht

VE (%) (95% BI ^a)
Subgroep
Tijd ^a (n2 ^a)
Tijd ^a (n2 ^a)
Algemeen

8
2.214 (17411) 162
2.222 (17511)
95,0
(90,0, 97,9)
Leeftijdsgroep (jaren)
16 tot 55
5
1.234 (9897)
114
1.239 (9955)
95,6
(89,4, 98,6)
>55
3
0,980 (7500)
48
0,983 (7543)
93,7
(80,6, 98,8)
≥65
1
0,508 (3848)
19
0,511 (3880)
94,7
(66,7, 99,9)
Seks
Mannelijk
3
1.124 (8875)
81
1.108 (8762)
96,4
(88,9, 99,3)
Vrouwelijk
5
1,090 (8536)
81
1.114 (8749)
93,7
(84,7, 98,0)
Ras
wit
7
1.889 (14504) 146
1.903 (14670)
95,2
(89,8, 98,1)
Zwart of Afro-Amerikaans
0
0,165 (1502)
7
0,164 (1486)
100,0 (31,2, 100,0)
Alle anderen ^c
1
0,160 (1405)
9
0,155 (1355)
89,3
(22,6, 99,8)
eticiteit
Spaans/Latino
3
0,605 (4764)
53
0,600 (4746)
94,4

(82,7, 98,9)
Niet-Spaanse/niet-Latino
5
1.596 (12548) 109
1.608 (12661)
95,4
(88,9, 98,5)
Land
Argentinië
1
0,351 (2545)
35
0,346 (2521)
97,2
(83,3, 99,9)
Brazilië
1
0,119 (1129)
8
0,117 (1121)
87,7
(8,1, 99,7)
VS
6
1.732 (13359) 119
1.747 (13506)
94,9
(88,6, 98,2)
Afkortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoproteïne-binding; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE = werkzaamheid van het vaccin.
Opmerking: proefpersonen die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (d.w.z. N-bindend antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd door NAAT [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2) en had negatieve NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen nadat dosis 2 was opgenomen bij de analyse.
A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.
B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.
C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.
NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.
e. Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode aangepast voor surveillancetijd.
F. Alle anderen = Indiaan of Alaska native, Aziatisch, Native Hawaïaan of andere Pacific Islander, multiraciaal, en niet gerapporteerde racecategorieën.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 86/140

Tabel 9
Werkzaamheid van vaccins – Eerste COVID-19-incident vanaf 7 dagen na dosis 2, door
Subgroep – proefpersonen met of zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 –
Evalueerbare werkzaamheid (7 dagen) populatie
Werkzaamheid eindpunt

Subgroep
Vaccingroep (zoals gerandomiseerd)
BNT162b2 (30 g)
Placebo
(N_e = 19.965)
(N_{con} = 20172)
n1^b
Surveillance n1^b
Toezicht
Tijd c. (n2^a)
Tijd c. (n2^a)
VE (%)
(95% BI c.)
Eerste COVID-19-incident vanaf 7 dagen
na dosis 2
Algemeen
9 2.332 (18559) 169 2.345 (18708)
94,6
(89,6, 97,6)
Leeftijdsgroep (jaren)
16 tot 55
6 1.309 (10653) 120 1.317 (10738)
95,0
(88,7, 98,2)
>55
3
1.022 (7892) 49
1.028 (7956)
93,8
(80,9, 98,8)
≥65
1
0,530 (4044) 19
0,532 (4067)
94,7
(66,8, 99,9)
Seks
Mannelijk
4
1.183 (9457) 85
1.170 (9342)
95,3
(87,6, 98,8)
Vrouwelijk
5
1.149 (9102) 84
1.176 (9366)
93,9
(85,2, 98,1)
Ras
wit
7 1.975 (15294) 153 1.990 (15473)
95,4
(90,3, 98,2)
Zwart of Afro-Amerikaans
0
0,187 (1758)
7
0,188 (1758)
100,0
(30,4, 100,0)
Alle anderen c
2
0,170 (1507)
9
0,167 (1477)

78.2
(-5.4, 97.7)
etniciteit
Spaans/Latino
3
0,637 (5074) 55
0,638 (5090)
94,5
(83.2, 98.9)
Niet-Spaanse/niet-Latino
6 1.681 (13380) 114 1.693 (13509)
94,7
(88.1, 98.1)
Land
Argentinië
1
0,366 (2664) 36
0,367 (2684)
97,2
(83,5, 99,9)
Brazilië
2
0,134 (1274)
8
0,132 (1257)
75.4
(-23,5, 97,5)
VS
6 1.816 (14141) 124 1.830 (14287)
95.1
(89.1, 98.2)
Zuid-Afrika
0
0,015 (362)
1
0,015 (363)
100.0
(-3818,9, 100,0)
Eerdere SARS-CoV-2-status
Positief bij baseline _a
1
0,056 (526)
1
0,060 (567)
-7.1
(-8309,9, 98,6)
Negatief bij baseline maar positief vóór 0
0,003 (27)
1
0,004 (34)
100.0
(-6004,9, 100,0)
7 dagen na Dosis 2 =
Negatief vóór 7 dagen na Dosis 2 :
8 2.214 (17411) 162 2.222 (17511)
95,0
(90,0, 97,9)
Onbekend
0
0,059 (595)
5
0,060 (596)
100.0
(-9,6, 100,0)
Afkortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoproteïne-binding; NAAT = nucleinezuuramplificatietest; VE = vaccin werkzaamheid.
A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.
B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.
C. Totale surveillancetijd in 1000 persoonjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke risicogroep voor het eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen is van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillance punt uit.
NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.
e. Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode aangepast voor surveillance tijd.
F. Alle andere = Indiaan of Alaska native, Aziatisch, Native Hawaiian of andere Pacific Islander, multiraciaal, en niet gerapporteerde raccategorien.
G. Positief N-bindend antilichaamresultaat bij bezoek 1, positief NAAT-resultaat bij bezoek 1 of medische geschiedenis van COVID-19.
H. Negatief N-bindend antilichaamresultaat en negatief NAAT-resultaat bij bezoek 1, positief NAAT-resultaat bij bezoek 2 of bij ongepland bezoek, indien van toepassing, vóór 7 dagen na dosis 2.

16 tot 17
0
0,002 (52)
0
0,003 (55)
NE
(NE, NE)
18 tot 64
7
1,703 (13497) 143
1,708 (13563)
95,1
(89,6, 98,1)
65 tot 74
1
0,406 (3074)
14
0,406 (3095)
92,9
(53,1, 99,8)
≥75
0
0,102 (774)
5
0,106 (785)
100,0
(-13,1, 100,0)
Ras
wit
7
1,889 (14504) 146
1,903 (14670)
95,2
(89,8, 98,1)
Zwart of Afro-Amerikaans
0
0,165 (1502)
7
0,164 (1486)
100,0
(31,2, 100,0)
Amerikaans Indiaan of inheems in Alaska
0
0,011 (100)
1
0,010 (96)
100,0
(-3429,0, 100,0)
Aziatisch
1
0,092 (764)
4
0,093 (769)
74,6
(-156,6, 99,5)
Inheems Hawaïaans of andere Stille Oceaan
0
0,006 (46)
1
0,003 (29)
100,0
(-2266,9, 100,0)
Eilandbewoner
multiraciaal
0
0,042 (414)
1
0,036 (359)
100,0
(-3231,3, 100,0)
Niet gemeld
0
0,010 (81)
2
0,012 (102)
100,0
(-563,3, 100,0)
Afbortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoproteïne-binding; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE = werkzaamheid van het vaccin.
Opmerking: proefpersonen die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (dwz N-bindend antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd door NAAT [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2) en had negatieve NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen nadat dosis 2 was opgenomen bij de analyse.
A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.
B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.
C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.
NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.
e. Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode aangepast voor surveillancetijd.

2.222 (17511)
95,0
(90,0, 97,9)
in gevaar _†
Ja
4
1,025 (8030)
86
1,025 (8029)
95,3
(87,7, 98,8)
Nee
4
1.189 (9381)
76
1.197 (9482)
94,7
(85,9, 98,6)
Leeftijdsgroep (jaren) en risico
16-64 en niet in gevaar
4
0,962 (7671)
69
0,964 (7701)
94,2
(84,4, 98,5)
16-64 en in gevaar
3
0,744 (5878)
74
0,746 (5917)
95,9
(87,6, 99,2)
≥65 en niet in gevaar
0
0,227 (1701)
7
0,233 (1771)
100,0 (29,0, 100,0)
≥65 en in gevaar
1
0,281 (2147)
12
0,279 (2109)
91,7
(44,2, 99,8)
zwaarlijvige _‡
Ja
3
0,763 (6000)
67
0,782 (6103)
95,4
(86,0, 99,1)
Nee
5
1.451 (11406)
95
1.439 (11404)
94,8
(87,4, 98,3)
Leeftijdsgroep (jaren) en obesitas
16-64 en niet zwaarlijvig
4
1.107 (8811)
83
1.101 (8825)
95,2
(87,3, 98,7)
16-64 en zwaarlijvig
3
0,598 (4734)
60
0,609 (4789)
94,9
(84,4, 99,0)
≥65 en niet zwaarlijvig
1
0,343 (2582)
12
0,338 (2567)
91,8
(44,5, 99,8)
(65 en zwaarlijvig)
0
0,165 (1265)
7
0,173 (1313)
100,0 (27,1; 100,0)
Afkortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoproteïne-binding; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE = werkzaamheid van het vaccin.
Opmerking: proefpersonen die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (dwz N-bindend antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd door NAAT [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2) en had negatieve NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen nadat dosis 2 was opgenomen bij de analyse.
A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.
B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.
C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.
NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.
e. Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode aangepast voor surveillancetijd.
F. Bij risico wordt gedefinieerd als het hebben van ten minste één van de Charlson Comorbidity Index (CMI) categorie of obesitas (BMI ≥30) kg / m²).
G. Obesitas wordt gedefinieerd als BMI 30 kg/m² .
De werkzaamheid van het vaccin per verschillende leeftijdssubgroep wordt hieronder weergegeven in overeenstemming met de informatie in de: SPC.

COVID-19 mRNA

Vaccin

N_a = 18198

Gevallen

n1_b

Surveillancetijd_c

(n2_d)

Placebo

N_a = 18.325

Gevallen

n1_b

Surveillancetijd_c

(n2_d)

werkzaamheid van het vaccin

% (95% BI)_e

Alle onderwerpen_e

8

2.214 (17.411)

162

2.222 (17.511)

95,0 (90,0, 97,9)

16 tot 64 jaar

7

1.706 (13.549)

143

1.710 (13.618)

95,1 (89,6, 98,1)

65 jaar en ouder

1

0,508 (3848)

19

0,511 (3880)

94,7 (66,7, 99,9)

65 tot 74 jaar

1

0,406 (3074)

14

0,406 (3095)

92,9 (53,1, 99,8)

75 jaar en ouder

0

0,102 (774)

5

0,106 (785)

100,0 (-13,1, 100,0)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald door omgekeerde transcriptie-polymerasekettingreactie

(RT-PCR) en ten minste 1 symptoom in overeenstemming met COVID-19 [*Gevaldefinitie: (ten minste 1 van)

koorts, nieuwe of toegenomen hoest, nieuwe of toegenomen kortademigheid, koude rillingen, nieuwe of toegenomen

spierpijn, nieuw verlies van smaak of geur, keelpijn, diarree of braken.]

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van

eerdere SARS-CoV-2-infectie (dwz N-bindend antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet

gedetecteerd door nucleinezuuramplificatietests (NAAT) [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2), en had negatief

NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2 werden in de analyse opgenomen.

A. N = aantal deelnemers in de opgegeven groep.

B. n1 = aantal deelnemers dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.

C. Totale surveillancetijd in 1000 persoonjaren voor het gegeven eindpunt voor alle onderwerpen binnen elke groep op

risico voor het eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen is van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de

toezicht periode.

NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.

e. Er werden geen bevestigde gevallen vastgesteld bij deelnemers van 12 tot 15 jaar oud.

F. Het betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de Clopper- en Pearson-methode aangepast

tot de bewakingstijd.

Werkzaamheid van het vaccin voor ernstige gevallen van COVID-19, definitieve analyse

Onder deelnemers zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime,

de geschatte VE tegen ernstige COVID-19 die ten minste 7 dagen na dosis 2 optrad, was 66,4%, met 1

en 3 gevallen in respectievelijk de BNT162b2- en placebogroepen (tabel 12). De posterieure kans op

de werkelijke werkzaamheid van het vaccin groter dan 30% is 74,29%, wat niet voldeed aan het vooraf gespecificeerde succes

criterium van >98,6% voor dit eindpunt vanwege het kleine aantal ernstige gevallen dat werd waargenomen na dosis 2 in

de studie.

Bijgevolg kan het statistisch testen van daaropvolgende secundaire eindpunten (dwz de aanvullende secundaire

eindpunten gerelateerd aan ernstige ziekte met vooraf gespecificeerde controle van algemene type 1-fout) beëindigd. Echter,

beschrijvende samenvattingen voor de aanvullende eindpunten werden verstrekt.

(-124,8, 96,3)
0,7429

Afkortingen: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoproteïne-binding; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE = werkzaamheid van het vaccin.

Opmerking: proefpersonen die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (d.w.z. N-binding antilichaam [serum] negatief bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd door NAAT [neusuitstrijkje] bij bezoek 1 en 2) en had negatieve NAAT (neusuitstrijkje) bij elk ongepland bezoek vóór 7 dagen nadat dosis 2 was opgenomen bij de analyse.

A. N = aantal proefpersonen in de gespecificeerde groep.

B. n1 = Aantal proefpersonen dat voldoet aan de eindpuntdefinitie.

C. Totale bewakingstijd in 1000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op de eindpunt. De periode voor het opbouwen van COVID-19-gevallen loopt van 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de surveillanceperiode.

NS. n2 = aantal proefpersonen dat risico loopt op het eindpunt.

e. Gelooftwaardig interval voor VE werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0.700102, 1) aangepast voor bewakingstijd. Raadpleeg het plan voor statistische analyse, bijlage 2, voor meer details.

F. De posterieure kans (Pr) werd berekend met behulp van een bèta-binomiaal model met eerdere bèta (0,700102, 1) gecorrigeerd voor bewakingstijd. Raadpleeg het plan voor statistische analyse, bijlage 2, voor meer details.

Samenvatting hoofdonderzoek

De volgende tabel geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van de hoofdstudie ter ondersteuning van de huidige sollicitatie. Deze samenvatting moet ook worden gelezen in samenhang met de discussie over klinische werkzaamheid als de baten-risicobeoordeling (zie latere rubrieken).

Tabel 13 Samenvatting van de werkzaamheid voor onderzoek C4591001

Titel: Een fase 1/2/3, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, waarnemer-blind, dosisbepalingsonderzoek naar

Evalueer de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van SARS-COV-2 RNA-vaccin

Kandidaten tegen COVID-19 bij gezonde personen

Studie-ID

C4591001

Ontwerp

Fase 1/2/3 gerandomiseerd, waarnemer-blind, placebo-gecontroleerd

Follow-up voor werkzaamheid

Opvolging voor veiligheid

Tot 14 nov 2020

Minimaal 1 maand, mediaan 2 maanden

Hypothese

Superioriteit van vaccin versus placebo voor de werkzaamheid van vaccins

Behandelgroepen Actieve arm

BNT162b2 (30 µg), 2 doses, 21 dagen na elkaar,

gerandomiseerd 22 000

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 91/140

Controle arm

Zoutoplossing placebo, 2 doses, 21 dagen uit elkaar,

gerandomiseerd 22 000

Eindpunten

en

definities

Eerste Primary

eindpunt

VE-7d-nee-

SARS-CoV-2

COVID-19 incidentie per 1000 persoonsjaren volg-

omhoog in deelnemers zonder bewijs van verleden

SARS-CoV-2-infectie voor en tijdens vaccinatie

regime – gevallen bevestigd ≥ 7 dagen na dosis 2

Tweede Primary

eindpunt

VE-7d-

Nee ja-

SARS-CoV-2

COVID-19 incidentie per 1000 persoonsjaren volg-

bij deelnemers met en zonder bewijs van verleden

SARS-CoV-2-infectie voor en tijdens vaccinatie

regime – gevallen bevestigd ≥ 7 dagen na dosis 2.

Ondergeschikt

Eindpunt

VE-14d-nee-

Nee ja-

SARS-CoV-2

COVID-19 bevestigd ten minste 14 dagen na Dosis 2:

COVID-19 incidentie per 1000 persoonsjaren van

follow-up bij deelnemers ofwel (1) zonder of (2)

met en zonder bewijs van SARS-CoV-2 in het verleden

infectie voor en tijdens het vaccinatieregime –

gevallen bevestigd 14 dagen na Dosis 2

Ondergeschikt

Eindpunt

VE-7d/14d-

nee-nee/ja-

SARS-Cov-

2-ernstig

Ernstig COVID-19: incidentie per 1000 persoonsjaren

van follow-up bij deelnemers ofwel (1) zonder of (2)

met en zonder bewijs van SARS-CoV-2 in het verleden

infectie voor en tijdens het vaccinatieregime –

gevallen bevestigd ofwel (1) ≥ 7 dagen na Dosis 2 of

(2) 14 dagen na dosis 2

Databasevergrendeling

14 november 2020

Resultaten en analyse

Analyse beschrijving

Primaire analyse

Analyse populatie

Per protocol, Evalueerbare werkzaamheidspopulatie

Effect schatting per

vergelijking

VE=100x (1 - IRR)

IRR= gevalN/groepN

Gelooftwaardig interval voor VE

werd berekend met a

bèta-binomiaal model

met eerdere bèta

(0.700102, 1) aangepast

voor bewakingstijd.

posterieure waarschijnlijkheid

(Pr) werd berekend

met behulp van een bèta-binomiaal

model met eerdere bèta

(0.700102, 1) aangepast

voor bewakingstijd.

primair

eindpunt

VE-7d-geen-SARS-

CoV-2

Evalueerbare werkzaamheid

bevolking

Gevallen in actieve arm N=8/18198

Gevallen in Placebo-arm N=

162/18325
Vaccin
Werkzaamheid VE %
95,0
95% geloofwaardig
Interval
90,3, 97,6
Pr (VE >30%
|gegevens)
>0,9999
Co-primair
VE-7d-nee/ja-
SARS-CoV-2
Evalueerbare werkzaamheid
bevolking
Gevallen in actieve arm N=9/18559
Gevallen in Placebo-arm N=
169/18708
Vaccin Werkzaamheid VE
%
94,6
95% geloofwaardig
Interval
89,9, 97,3

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 92/140
Pr (VE >30% |gegevens) >0,9999
Ondergeschikt
eindpunt
VE-14d-geen- SARS-
CoV-2
Gevallen in actieve arm N=8/18175
Gevallen in Placebo-arm N=
139/18261
Vaccin Werkzaamheid VE
%
94,2
95% geloofwaardig
Interval
88,7, 97,2
Pr (VE >30% |gegevens) >0,9999
Ondergeschikt
eindpunt
VE-14d-nee/ja-
SARS-CoV-2
Gevallen in actieve arm N=8/19965
Gevallen in Placebo-arm N=
144/20171
Vaccin Werkzaamheid VE
%
94,4
95% geloofwaardig
Interval
89,1, 97,3
Pr (VE >30% |gegevens) >0,9999
Ondergeschikt
eindpunt
VE-7d-geen-SARS-
CoV-2-ernstig
Gevallen in actieve arm N=1/18198
Gevallen in Placebo-arm N= 3/18325
Vaccin Werkzaamheid VE
%
66,4
95% geloofwaardig
Interval
-124,8, 96,3
Pr (VE >30% |gegevens) 0,7429

Opmerkingen:
Subgroepanalyses ondersteunen de algemene resultaten, bijv. ouderen en patiënten met risicofactoren lijken ook te worden beschermd.

2.5.3. Discussie over klinische werkzaamheid

Ontwerp en uitvoering van klinische studies

De werkzaamheid van het geselecteerde vaccin BNT162b2 werd onderzocht in één centraal onderzoek, de BNT162-02-studie. Dit is een fase 1/2/3, multicenter, multinationale, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, observatorblinde dosis bevinding, onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van kandidaat-vaccins bij proefpersonen die gezond zijn of klinisch stabiel comorbiditeiten. Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit gegenereerd tijdens het fase 1-gedeelte van deze studie ondersteunde de selectie van BNT162b2 bij 30 g, als een prime/boost-regime (gescheiden door 21 dagen) als de vaccinkandidaat om door te gaan naar fase 2/3.

Fase 2/3 was ontworpen om de werkzaamheid van BNT162b2 te evalueren en om extra veiligheid en immunogeniciteitsgegevens in een grotere populatie. De onderzoeksopzet voor het cruciale fase 3-onderzoek is globaal acceptabel en in overeenstemming met de geldende richtlijnen. In het fase 2/3-gedeelte, ongeveer 44.000 deelnemers werden gelijk gerandomiseerd en kregen 2 doses COVID-19 mRNA-vaccin of placebo gescheiden door 21 dagen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie. Het is de bedoeling dat deelnemers worden gevolgd voor

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 93/140
tot 24 maanden na dosis 2, voor beoordelingen van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. Het is een waarnemersblind onderzoek, dat als aanvaardbaar wordt beschouwd omdat placebo en vaccin er anders uitzien. Randomisatie en blinding werden als acceptabel beschouwd.
Algemene in- en exclusiecriteria zijn acceptabel en er wordt rekening gehouden met de onderzoekspopulatie representatief voor de doelgroep voor vaccinatie, inclusief personen met een hoger risico op ernstige ziekte, dwz leeftijd boven 65 jaar (>20% zonder leeftijdsgrens) en relevante onderliggende ziekten (46%, bijv obesitas, chronische longziekten, diabetes, hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten).
Immuu gecompromiteerde proefpersonen en zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, werden uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met een bekende stabiele infectie met HIV, HBV, HCV konden worden ingeschreven. Verder hebben personen die eerdere klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 werden uitgesloten, aangezien de natuurlijke infectie de immunogeniciteit van het vaccin zou beïnvloeden.
De studie werd voornamelijk gerekruteerd in de VS, maar ook andere sites over de hele wereld werden opgenomen. Het primaire eindpunt (laboratorium bevestigde symptomatische COVID-19 bij deelnemers zonder serologische of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 7 dagen na ontvangst van de tweede dosis, en vervolgens bij alle deelnemers, ongeacht de serostatus) relevant wordt geacht voor het vaststellen van werkzaamheid van het vaccin.
SARS-CoV-2 genomisch RNA is gedetecteerd in neusuitstrijkjes met behulp van Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 PCR-test op het GeneXpert Molecular Diagnostic System. Deze methode detecteert 2 structurele genen van SARS-CoV-2: E en N2. Er is een validatie van deze methode uitgevoerd en daarnaast is de test afgegeven een EUA door de FDA. Om de analytische detectielimiet, levend virus en commerciële controle te beoordelen (AccuPlexTM SARS-CoV-2) werden gebruikt. Klinische gevoeligheid en specificiteit werden ter vergelijking geëvalueerd met resultaten verkregen met behulp van een andere door de FDA goedgekeurde realtime RT-PCR-methode met positief of negatief

klinische monsters en pre-pandemische monsters. De resultaten toonden aan dat de Cepheid Xpert Xpress PCR-assay een gevoelige en specifieke methode voor de detectie van SARS-CoV-2-RNA in neusuitstrijkjes. Het positieve tarief van zelf-swab is vergelijkbaar met site-swab, respectievelijk 3,7% en 4,7% positief van zelf-swab en site-swab in de BNT162b2-groep.

Het derde belangrijkste secundaire eindpunt evalueerde de werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige gevallen van de ziekte (gedefinieerd als bevestigde COVID-19 met de aanwezigheid van ten minste één van de vooraf gedefinieerde ernstcriteria), om bepalen of het vaccin de incidentie van bevestigde ernstige COVID-19 bij deelnemers verminderde zonder serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie, 7 tot 14 dagen na de tweede dosis. Preventie van ernstige ziekte is een belangrijk eindpunt, maar de relatieve zeldzaamheid van ernstige gevallen zou ofwel een zeer grote onderzoekspopulatie en/of een zeer lange studieduur vereisen om er zeker van te zijn dat voldoende statistische power hebben. Daarom is het acceptabel als secundair eindpunt.

De secundaire en verkennende eindpunten voor immunogeniciteit worden als acceptabel beschouwd.

Dit is een gebeurtenisgestuurd onderzoek. Deze casusgestuurde benadering wordt geschikt geacht omdat het percentage accumulatie van gevallen was niet zeker, wat een snelle beoordeling van de werkzaamheid mogelijk zou maken in geval van een hoge aanvalssnelheid. Met aannames van een echte VE van 60% na de tweede dosis onderzoek product, zullen in totaal ongeveer 164 eerste bevestigde COVID-19-ziektegevallen 90% stroom leveren aan concluderen echte VE > 30% met hoge waarschijnlijkheid, waardoor vroegtijdig stoppen voor werkzaamheid bij de 1A mogelijk is. De randomisatieprocedure wordt geschikt geacht om versturende factoren te beheersen.

De statistische methoden zijn over het algemeen acceptabel. De gebruikte Bayesiaanse benadering zal naar verwachting geen invloed hebben op:

de beslissingen uit de hypothesetoetsingsprocedure. Voor consistentie en gemakkelijke interpretatie is de Clopper Pearson-betrouwbaarheidsintervallen worden opgenomen in de SmPC in plaats van de Bayesiaanse geloofwaardigheid intervallen. Van de vier vooraf geplande tussentijdse analyses is er slechts één uitgevoerd, en de uiteindelijke analyse was: ook ingediend. Deze analyses geven zeer consistente resultaten met VE ver van de nulhypotheseelimiet

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 94/140

van 30%. Betrouwbaarheidsintervallen zijn niet gecorrigeerd voor multiplicititeit, wat in deze als acceptabel wordt beschouwd context.

Hoewel zou kunnen worden gesteld dat alfa zou kunnen worden toegewezen volgens een groepssequentieel ontwerp, aangezien geen mislukte tussentijdse analyse is uitgevoerd, kan de aan de tussentijdse analyse toegewezen alfa worden hergebruikt tot de uiteindelijke analyse. Vandaar dat de uiteindelijke analyse op volledig alfaniveau had kunnen worden uitgevoerd en de dekkingkans van het "naïeve" betrouwbaarheidsinterval wordt daarom als correct beschouwd.

De tussentijdse en eindanalyses worden uitgevoerd in een evalueerbare werkzaamheidspopulatie van deelnemers die:

ontvang de twee doses binnen het vooraf gedefinieerde venster en exclusief proefpersonen met een ander belangrijk protocol

afwijking, om een best-case schatting van de werkzaamheid van het vaccin te verkrijgen. Deze benadering zou echter kunnen

leiden tot vertekening door uitsluiting van onderwerpen. Om deze reden zijn gevoeligheidsanalyses die VE beoordelen op basis van:

alle laboratoriumbevestigde gevallen met het begin van de symptomen op elk moment na de eerste dosis (dosis 1 volledig beschikbaar)

werkzaamheidspopulatie) en 7 dagen na de tweede dosis (dosis 2 alle beschikbare werkzaamheidspopulatie) hebben

uitgevoerd zonder deelnemers met grote protocolafwijkingen uit te sluiten.

Over het algemeen wordt het onderzoeksrapport inclusief de eindanalyse als adequaat beschouwd. Dit is niet het eindrapport

voor het onderzoek, aangezien het onderzoek naar verwachting in totaal 24 maanden zal duren.

Basisgegevens

Op de afsluitdatum van 14 november 2020 was de dispositie van de 38.000 deelnemers vergelijkbaar in de

BNT162b2 en placebogroepen. In totaal ontving 0,2% van de deelnemers geen onderzoeksvaccin. Een kleine

percentage deelnemers stopte met het studievaccin na dosis 1 en vóór dosis 2 (0,6%). De

redenen voor stopzetting waren ook evenwichtig. De meest gemelde redenen voor:

stopzetting inbegrepen: voldoet niet meer aan de toelatingscriteria (0,3% BNT162b2; 0,4% placebo; de meest

veelvorkomende reden was eerdere klinische of microbiologische diagnose van COVID-19), terugtrekking door

deelnemer, en AE's (0,1% in beide behandelingsgroepen).

De verdeling van demografische gegevens en andere baselinekenmerken was vergelijkbaar tussen beide armen

onder deelnemers zonder bewijs van infectie tot 7 dagen na dosis 2 in de uiteindelijke analyse evalueerbaar

werkzaamheid populatie. Over het algemeen waren de meeste deelnemers blank (82,8%) en niet-Spaans/niet-Latino

(72,7%) (26,8% van Latijns-Amerikaanse/latino etniciteit), de mediane leeftijd was 52,0 jaar en ongeveer 49% was

vrouwelijk. Er waren 42,6% van de deelnemers in de oudere leeftijdsgroep (>50 jaar), 26% van de deelnemers ouder dan

65 jaar en 0,7% (112 proefpersonen) van de deelnemers adolescenten (12-17 jaar). In 75-85 jaar en

Leeftijdsgroepen >85 jaar, respectievelijk 837 en 5 deelnemers waren gevaccineerd met BNT162b2 (dosis 2

alle beschikbare werkzaamheid).

In beide behandelgroepen had 20,5% enige comorbiditeit (volgens de Charlson-comorbiditeitsindex). De

meest gemelde comorbiditeiten waren diabetes (met en zonder chronische complicaties, 8,4%)

en longziekte (7,8%) en werden in elke groep met vergelijkbare frequenties gemeld. Zwaarlijvig

deelnemers vormden 35,1% van de veiligheidspopulatie. In totaal waren 120 proefpersonen hiv-positief en waren

gelijkmatic verdeeld over de behandelgroepen.

Werkzaamheidsgegevens en aanvullende analyses

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt omvatte 36.621 deelnemers van 12 jaar

van leeftijd en ouder (18.242 in de vaccingroep en 18.379 in de placebogroep) die geen

bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 7 dagen na de tweede dosis.

De eerste tussentijdse analyse voor de werkzaamheid van vaccins (VE) werd op 08-nov-2020 uitgevoerd door een IDMC. De

De sluitingsdatum van de gegevens was 04-nov-2020, toen in totaal 94 bevestigde COVID-19-gevallen werden geregistreerd. Daar

waren 4 COVID-19-gevallen in de BNT162b2-groep vergeleken met 90 COVID-19-gevallen gemeld in de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020

Pagina 95/140

placebogroep. Deze gegevens gaven een vaccineffectiviteit van 95,5% (95%CI: 88,8%, 97,5%) onder:

deelnemers zonder bewijs van infectie tot 7 dagen na dosis 2, en een >99,99% posterieur

waarschijnlijkheid voor de werkelijke werkzaamheid van het vaccin groter dan 30% conditionerend op beschikbare gegevens. Deelnemers

die in de eerste tussentijdse analyse waren opgenomen, werden ook in de eindanalyse meegenomen.

De datum voor het afsluiten van de gegevens voor de definitieve werkzaamheidsanalyse was 14 november 2020, toen in totaal 170

bevestigde gevallen van COVID-19 zijn ontstaan.

De beschermende werkzaamheid bij proefpersonen zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2-infectie vanaf 7 dagen na

dosis 2 was hoog, 95,0% (95% BI: 90,0; 97,9) in de populatie met primaire werkzaamheid (8 gevallen en 162

gevallen in respectievelijk de BNT162b2- en placebogroepen). De posterieure kans van >99,99% voor de

echte VE van meer dan 30% voldeed aan het vooraf gespecificeerde succescriterium van >98,6% voor dit eindpunt.

Om deelnemers zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime,

VE tegen bevestigde COVID-19 die ten minste 14 dagen na dosis 2 optrad, was 94,2%, 95% BI (88,7%,

97,2%) (8 en 139 gevallen in respectievelijk de BNT162b2- en placebogroep) met een posterieure kans

(VE≥30%/gegevens) van >99,99%.

Iets meer proefpersonen in de placebogroep hadden symptomen van COVID-19 zonder dat dit een bevestigd geval was

door PCR. Dit wordt ook weerspiegeld in iets meer proefpersonen in de placebo-arm waarvan het resultaat niet beschikbaar is bij

het wattentstaafje. Gevoeligheidsanalyse van ontbrekende laboratoriumgegevens werd uitgevoerd voor het primaire eindpunt met

de beschikbare gegevens, uitgaande van een hoger dan het waargenomen aantal gevallen bij het toerekenen van ontbrekende werkzaamheid

alleen eindpunten van deelnemers in de BNT162b2-groep, om mogelijk onkenbare ontbrekende niet - weer te geven

at random (MNAR) effecten die ongunstig zijn voor de werkzaamheidsresultaten van het onderzoek. 500 toerekeningen waren

uitgevoerd die zijn gegeneerd met behulp van de SAS PROC MI Fully Conditional Specification (FCS)-methode. Elk

imputatie vulde de ontbrekende laboratoriumresultaten in op basis van een logistisch regressiemodel bij de proefpersoon

peil. VE na imputatie was meer dan 80%, ook met een tot 15-voudige toename van het positiviteitspercentage toegepast op de

BNT162b2 groep. Daarom is er geen zorg dat deze kleine onbalans enige significante

afwijking van de hieronder gepresenteerde resultaten.

Het schema met 2 doses wordt als gerechtvaardigd beschouwd, zowel op basis van immuunresponsen als op basis van de werkelijke

werkzaamheid resultaten. In dosis 1 populatie met alle beschikbare werkzaamheid (mITT), ongeacht bewijs van infectie

vóór of tijdens het vaccinatieregime deden zich 50 gevallen van COVID-19 voor na dosis 1 in de

BNT162b2-groep (n=21.314 proefpersonen) vergeleken met 275 gevallen in de placebogroep (n=21.258

onderwerpen). Met name in de BNT162b2-groep traden de meeste gevallen (36/(50)) op vóór dosis 2.

geschatte VE tegen bevestigde COVID-19 optredend na dosis 1 was 82% (2-zijdig 95% BI: 75,6%,

86,9%), met een geschatte VE van 52,4% (2-zijdig 95% BI: 29,5%, 68,4%) tegen bevestigde COVID-

19 optredend na dosis 1 maar vóór dosis 2.

De cumulatieve incidentiecurves voor het eerste optreden van COVID-19 na dosis 1 (alle beschikbare werkzaamheid

populatie) toonde aan dat het begin van de ziekte van COVID-19 op dezelfde manier lijkt voor te komen voor zowel BNT162b2 als

placebogroepen tot ongeveer 14 dagen na dosis 1, daarna divergeren de cumulatieve curven met meer

gevallen accumuleren in de placebogroep dan in de BNT162b2-groep. Tijdens de follow-up tijd van

ongeveer 2 maanden na dosis 2 is de cumulatieve curve van BNT162b2 stabiel, wat niet zou

suggesteren afnemende bescherming. Een langere follow-up is nodig om de duur van de werkzaamheid van

het vaccin ter bescherming tegen de ziekte.

Voor beide primaire eindpunten werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in VE per subgroep waargenomen door leeftijdsgroep, land, etniciteit, geslacht of ras in de dosis 2-evalueerbare werkzaamheidspopulatie, met VE-schattingen die varieerden van 91,2% tot 100,0%. De werkzaamheid was consistent in alle relevante subgroepen. De resultaten bij ouderen zijn van groot belang, aangezien toenemende leeftijd een geïdentificeerde risicofactor is voor ernstige ziekte en dood. De resultaten van deze studie zijn daarom geruststellend en suggereren een hoge beschermende werkzaamheid bij proefpersonen ≥ 65 jaar (95% BI: 66,8; 99,9). Er was geen indicatie van

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 96/140

afnemende werkzaamheid bij proefpersonen ≥ 75 jaar, hoewel het aantal gevallen klein was (0 in het vaccin-groep en 5 in placebo). Bovendien is het aantal proefpersonen >85 YOA zeer beperkt (5 proefpersonen) vandaar de impact van immunosenescentie op de werkzaamheid van het vaccin bij deze zeer oude personen blijft onzeker.

Onder deelnemers zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2-infectie voor en tijdens vaccinatie-regime, VE voor deelnemers met een risico op ernstige COVID-19 inclusief degenen met 1 of meer comorbiditeiten die het risico op ernstige COVID-19 verhogen (bijv. astma, obesitas met body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², chronische longziekte, diabetes mellitus, hypertensie) was 95,3%, vergeleken met 94,7% voor degenen die geen risico lopen. VE voor deelnemers ≥ 65 jaar en risicogroep was 91,7%, in vergelijking met 100% voor personen 65 jaar en zonder risico. VE was vergelijkbaar bij obesitas (95,4%) en niet-obesitas (94,8%) deelnemers. De VE naar comorbiditeitsstatus is als volgt: cardiovasculair (VE 100,0 (-0,8, 100,0)), chronische longziekte (93,0 (54,1; 99,8)), diabetes (94,7 (66,8; 99,9)), hypertensie (95,4 (82,6; 99,5)).

Ernstige ziektegevallen kwamen soms voor in de studie: 1 geval in de vaccingroep en 4 gevallen in de placebogroep (één geval in de volledig evalueerbare populatie) 7 dagen na de tweede vaccinatie. Geen van de ernstige gevallen waren baseline-positief voor SARS-CoV-2.

In de evalueerbare werkzaamheidspopulatie, proefpersonen zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie, geschatte VE tegen ernstige COVID-19 die ten minste 7 dagen na dosis 2 optrad, was 66,4% (95% BI: -124,8%; 96,3%). De posterieure waarschijnlijkheid voor de ware VE groter dan 30% is 74,29% (7 dagen) en 74,32% (14 dagen), die dus niet voldeed aan het vooraf gespecificeerde succes criterium voor dit eindpunt in dit stadium kan geen betrouwbare conclusie worden getrokken. Hoewel de gegevens over ernstige COVID-19 beperkt zijn, zijn de ervaring met andere vaccins (rotavirus- en griepvaccins met bekende werkzaamheid tegen milde ziekte, maar betere werkzaamheid tegen ernstige ziekten) in combinatie met de hoge waargenomen werkzaamheid van het vaccin waargenomen voor BNT162b2 op alle COVID-19-gevallen in populaties met enige comorbiditeit geeft geruststelling dat het vaccin waarschijnlijk een ernstige ziekte zal voorkomen. Echter, een nauwkeurige schatting van het beschermende effect ontbreekt momenteel. Het definitieve onderzoeksrapport kan aanvullende gegevens bevatten voor zover het onderzoek voortgezet op een gerandomiseerde manier met een placebogroep.

Het tweede primaire eindpunt -VE bij deelnemers met en zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2 infectie - leverde vergelijkbare resultaten op als die in de populatie, met uitzondering van die zonder bewijs van eerdere infectie. De analyse wordt echter grotendeels gedreven door gebeurtenissen bij proefpersonen zonder bewijs van eerdere infectie, en geeft daarom geen aanvullende informatie.

Het is niet mogelijk om conclusies te trekken over de werkzaamheid van het vaccin bij personen met eerdere COVID-19 of tekenen van infectie met SARS-CoV2 omdat slechts een klein aantal proefpersonen bij baseline seropositief bleek te zijn (ongeveer 550 in elke vaccin- en placebogroep), en er werden slechts 2 ziektegevallen gemeld in deze subset (1 in elke groep). Er kunnen meer gegevens beschikbaar komen naarmate de proef vordert, maar dat is niet het geval.

Het is om een aantal redenen onwaarschijnlijk dat het onderzoek sluitend bewijs kan leveren (bijv. zeer waarschijnlijk dat het aantal proefpersonen seropositief beperkt blijft en dat er een lager incidentie van ziekte bij seropositieve placebo-ontvangers vergeleken met seronegatieve placebo-ontvangers vanwege een bestaande gedeeltelijke beveliging). De mate van aanvullende bescherming bij seropositieve personen is momenteel onzeker. Effectiviteitsstudies kunnen ons hierover enige informatie verschaffen.

Genoomsequencing van de SARS-CoV-2-stammen in de BNT162b2-vaccin- en placebogroepen is niet uitgevoerd. Deze werkzaamheden worden echter door de aanvrager gepland.

De primaire analyse van de werkzaamheid werd uitgevoerd toen het vooraf gedefinieerde aantal van 164 COVID-19-gevallen had plaatsgevonden. Dit komt overeen met ongeveer 1,5 maand mediane follow-upduur na voltooiing van het volledige vaccinatieschema. Daarom zijn de beschikbare werkzaamheidsgegevens beperkt in termen van follow-up duur, en de werkzaamheid van het vaccin over een langere tijd blijft onbekend. Van gegevens wordt verwacht dat beschikbaar komen na autorisatie.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 97/140

Immuunresponsen in termen van neutraliserende antilichamen werden gemeten in het fase 1 en 2 deel van de studie. Over het algemeen zijn de immuunresponsen gemeten in fase 1 en 2 van het centrale onderzoek: consistent en in lijn met de resultaten van fase 1 studie BNT162-01. Zoals verwacht, beide neutraliserend antilichaamniveaus en S-eiwitbindende antilichaamniveaus waren hoger in de jongste leeftijdsgroep in vergelijking met de oudere leeftijdscategorie. Serumtiters bij gevaccineerde proefpersonen waren numeriek hoger vergeleken met humane herstellende sera, tot 1 maand na dosis 2. Er is momenteel geen correlatie van bescherming.

Er werden zeer beperkte resultaten per baseline serostatus verstrekt, maar bijgewerkte immunogeniciteitsgegevens zijn: naar verwachting beschikbaar komen.

Celgedeelteerde immuunresponsen werden aangetoond in het fase 1-gedeelte van de studie en in de andere fase 1/2 studie BNT162-01, maar alleen in een klein cohort van proefpersonen. Een duidelijke Th1-gepolariseerde respons, dwz IFN γ /IL-2 ICS en beperkte IL-4 ICS werden aangetoond, wat geruststellend is in termen van gebrek aan VAED.

In totaal werden 14 adolescenten in de leeftijd van 12-15 jaar opgenomen in de vaccingroep en 13 in de placebo-groep, en 52 adolescenten van 16-17 jaar in de vaccingroep en 55 in de placebogroep. Vaccin de werkzaamheid voor deze proefpersonen kon niet worden geschat, aangezien er geen gevallen van ziekte werden gemeld. Geen immuun responsgegevens beschikbaar zijn. Extrapolatie van de werkzaamheid van jongvolwassenen is echter mogelijk omdat, vanuit het perspectief van het immuunsysteem verschillen adolescenten niet van jonge volwassenen, dus er zijn geen redenen om aan te nemen dat het vaccin niet zo effectief zal zijn in ieder geval in de voorgestelde leeftijdssubgroep de huidige indicatie (>16 jaar).

Op de afsluitdatum (14-nov-2020) werden 120 HIV-positieve proefpersonen gevaccineerd met BNT162b2. Immunogeniciteits- en werkzaamheidsgegevens zijn op dit moment niet beschikbaar, maar zullen na autorisatie worden verstrekt.

Aanvullende werkzaamheidsgegevens nodig in het kader van een voorwaardelijke VHB

Het definitieve klinische onderzoeksrapport voor onderzoek C4591001 zal uiterlijk in december 2023 worden ingediend en is onderworpen aan een specifieke verplichting die is vastgelegd in de MA.

2.5.4. Conclusies over klinische werkzaamheid

Uitstekende vaccineffectiviteit (voorkomen van symptomatische COVID-19) werd aangetoond bij proefpersonen zonder bewijs van eerdere SARS-CoV2-infectie (VE 95,0% (95% BI: 90,3%, 97,6%)), wat consistent was over relevante subgroepen. Het is waarschijnlijk dat het vaccin ook beschermt tegen ernstige COVID-19, hoewel deze gebeurtenissen waren zeldzaam in het onderzoek en er kan geen statistisch zekere conclusie worden getrokken. Het is momenteel niet bekend is of het vaccin beschermt tegen asymptomatische infectie of de invloed ervan op de virale overdracht. De beschermingsduur is niet bekend.

Het CHMP acht de volgende maatregelen noodzakelijk om de ontbrekende werkzaamheidsgegevens in de context van een voorwaardelijke MA:

- Het definitieve klinische onderzoeksrapport wordt uiterlijk in december 2023 ingediend en is onderhevig aan: een specifieke verplichting vastgelegd in de MA. Dit levert gegevens op de lange termijn op.
- Met betrekking tot ontbrekende gegevens om de werkzaamheid te bevestigen in subpopulaties die niet zijn onderzocht of waarvan de gegevens zijn beperkt zie paragraaf 2.7 en 3.3.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 98/140

2.6. Klinische veiligheid

Het kandidaat-vaccin BNT162b2 bij 30 μ g, tweemaal gegeven met een tussenpoos van 21 dagen, werd beoordeeld als een primeur bij mensen (FIH) studie in april 2020 in Duitsland (BNT162-01) en een fase 1/2/3 studie (C4591001) werd gestart kort daarna in de Verenigde Staten (VS). Vandaar dat de veiligheidsdatabase voor BNT162b2 bestaat uit:

twee fase 1-onderzoeken (BNT162-01 en C4591001) en één fase 2/3-onderzoek loopt nog (C4591001). De grens voor veiligheidsgegevens die in deze beoordeling zijn opgenomen, is 14 november 2020. De twee fase 1-onderzoeken (BNT162-01 en C4591001) zijn beschreven in de vorige paragrafen. Studie C4591001 werd aanvankelijk gestart als een fase 1/2-studie in de VS en werd vervolgens gewijzigd om uit te breiden tot een wereldwijde fase 3-studie.

Fase 2/3 van onderzoek C4591001 omvatte proefpersonen die waren gestratificeerd in twee leeftijdsgroepen: 18-55 jaar en >55-85 jaar. Het fase 3-gedeelte is echter later gewijzigd (protocol van 6 september 2020, amendement) om proefpersonen vanaf 16 jaar op te nemen in de jongere leeftijdsgroep (en daarna vanaf 12 jaar) en proefpersonen >85 jaar in de oudere leeftijdsgroep.

AE's werden verzameld tijdens de fase 2/3-studie vanaf de ondertekening van het geïnformeerde consensusdocument tot en met 1 maand na Dosis 2 (bezoek nr. 3). Bovendien, bij alle vervolgbezoeken waarbij bloed monsters voor immunogeniciteitsgegevens worden genomen, eventuele AE's en SAE's treden op tot 48 uur werden na elk bezoek geregistreerd. De follow-up van immunogeniciteit is gepland in die periode met: bezoeken 1 maand, 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden na de eerste vaccinatie. AE's zijn gecategoriseerd door: frequentie, maximale ernst, ernst en relatie tot onderzoeksinterventie met behulp van SOC en PT volgens MedDRA. SAE's worden geregistreerd tot 6 maanden na dosis 2 (lopend op het moment van deze) dwang). Bovendien zal elke mogelijke COVID-19-ziekte leiden tot extra bezoeken gevolgd door herstellende bezoeken. Op de afsluitdatum 14-nov-20 was de langste beschikbare follow-up-tijd 12-13 weken na dosis 2 (N=780; N=382 BNT162b2 en N=398 placebo).

Over het algemeen nam het onderzoek deel aan fase 2/3-deelnemers (N=43.448) die ten minste één dosis BNT162b2 (N=21,720) of placebo (N=21,728), ongeacht de duur van de follow-up.

De beoordeling is gebaseerd op de volgende veiligheidsgegevens (afsluitdatum 14 nov 2020):

- Fase 1: i) Onderzoek C4591001 (N=72 elke dosis BNT162b2; N=12 BNT162b2 30 µg; placebo N=18); ii) Onderzoek BNT162-01 (N=60 elke dosis BNT162b2; N=12 BNT162b2 30 µg; placebo N=0).
- Fase 2/3 deelnemers met een follow-up ≥ 2 maanden na dosis 2 (N=19,037) van ofwel BNT162b2 (N=9531) of placebo (N=9536). Deze subset vormt de belangrijkste veiligheidsgegevensset in deze beoordeling.
- Alle ingeschreven fase 2/3-deelnemers (N=43,448) die ten minste één dosis BNT162b2 kregen (N=21,720) of placebo (N=21,728), ongeacht de duur van de follow-up. In deze populatie is de totaal aantal proefpersonen van 16-17 jaar was 283 (N=138 BNT162b2; N=145 placebo) en 100 deelnemers waren 12 tot 15 jaar oud (N=100; 49 in de BNT162b2-groep en 51 in de placebogroep).
- Fase 2/3 deelnemers (N=37,706) gerandomiseerd vóór 9 oktober 2020 die BNT162b2 ontvingen (N=18,860) of placebo (N=18,846). Deze proefpersonen hadden een mediane follow-up-tijd van 2 maanden na dosis 2 (minstens 1 maand na dosis 2). Hiervan hadden 1.148 proefpersonen een positieve SARS-CoV-2-basislijststatus (gevacineerd N=558; placebo N=590).
- Reactogeniciteit werd geëvalueerd op basis van een subset van proefpersonen in het fase 2/3-onderzoek, namelijk 8.183 (N=4.093 BNT162b2; N=4.090 placebo), die rapporteerden over lokale reacties, systemische voorvallen,

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 99/140

en gebruik van antipyretica / pijnmedicatie gedurende 7 dagen na elke dosis met behulp van een e-dagboek. Acht proefpersonen van 16-17 jaar werden in deze subgroep opgenomen (BNT162b2 N=5; placebo N=3).

2.6.1. Blootstelling van de patiënt

Distributie en blootstelling werden geïllustreerd voor de populatie met een mediane follow-up van 2 maanden en voor de hele bevolking. Van de 37.796 proefpersonen in de groep met een mediane follow-up van 2 maanden die gerandomiseerd in de studie vóór 9 oktober 2020, 90 deelnemers (0,2%) werden uitgesloten van de veiligheid populatie (89 ontvingen geen onderzoeksinterventie en 1 gaf geen geïnformeerde toestemming).

BNT162b2
N = 18904
Placebo
N = 18892
N (%)
N (%)

Mediane follow-up 2 maanden (minstens één maand na dosis 2)

Gerandomiseerd
18904 (100%)
18892 (100%)
Gevaccineerd met Dosis 1
18858 (99,8%)
18849 (99,8%)
Gevaccineerd met Dosis 2
18553 (98,1)
18534 (98,1%)
Hiv-positief
59
61

Opvolging ≥ 2 maanden na dosis 2
9531 (50,5%)
9536 (50,6%)

Opvolging ≥ 10 tot < 12 weken na dosis 2
2853 (15,1%)
2809 (14,9%)

Opvolging ≥ 12 tot < 14 weken na dosis 2
382 (2,0%)
398 (2,1%)

Voor Dosis 1 kregen drie deelnemers gerandomiseerd naar de placebogroep BNT162b2 en twee deelnemers gerandomiseerd naar de BNT162b2-groep kregen een placebo. Voor dosis 2, vier deelnemers gerandomiseerd naar de placebogroep kregen BNT162b2, en vijf deelnemers gerandomiseerd naar de BNT162b2-groep kreeg een placebo.

De meerderheid van de deelnemers ontving dosis 2 tussen 19 en 23 dagen na dosis 1 in de BNT162b2 (93,1%) en placebo (92,9%) groepen.

In totaal was 0,3% van de deelnemers hiv-positief en was gelijkmatig verdeeld over de behandeling groepen. Merk op dat hiv-positieve deelnemers werden opgenomen in de veiligheidspopulatie en worden weergegeven als: deel van de demografische gegevens en dispositie van het onderzoek, maar beschikte niet over veiligheidsgegevens om aan bij te dragen de veiligheidsanalyses op het moment van de data-cut-off.

In totaal waren 1145 personen van de veiligheidspopulatie bij baseline SARS-CoV-2 seropositief. Een hoge blootstellingsgraad van 99,8% aan de eerste dosis werd bereikt in zowel de vaccin- als de controle-arm en a een klein aantal personen werd gestakt na de eerste dosis, wat leidde tot een hoge mate van blootstelling aan de tweede dosis in beide onderzoekarmen (98,2% en 98,1%). Redenen voor opnames (1,0% en 1,4%, respectievelijk) waren in de meeste gevallen terugtrekkingen door de deelnemer, of verlies voor follow-up. Er waren geen klinisch relevante verschillen in de veiligheidspopulatie per leeftijdsgroep, baseline SARS-CoV-2-status, etniciteit, ras of geslacht.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 100/140

Tabel 14 Veiligheidspopulatie, per baseline SARS-CoV-2-status - ~ 38000 onderwerpen voor fase 2/3 Analyse

Het dispositie-, blootstellings- en ontweningsprofiel van de gehele onderzoekspopulatie was vergelijkbaar met de groep die vóór 9 oktober 2020 gerandomiseerd was met een mediane follow-up van 2 maanden.

Van de 37.706 proefpersonen met een mediane follow-up van 2 maanden, had 50,6% een duur van ≥ 2 maanden follow-up na dosis 2 en 91,6% had een duur van follow-up van ≥ 1 maand na dosis 2. Ongeveer 3000 personen hebben al een follow-up van minimaal 10 weken na dosis 2. Updates, inclusief aanvullende veiligheidsgegevens evenals beoordeling van de verschillen in veiligheidsprofiel in de langere follow-up vergeleken aan de oorspronkelijke veiligheidsgegevensverzameling, indien aanwezig, worden verstrekt wanneer er meer volwassen gegevens beschikbaar zullen zijn. Zes maanden na dosis 2 follow-upgegevens van de eerste ~6000 proefpersonen worden verwacht tegen het einde van februari 2021 en dit zal een relevante discussie mogelijk maken over het veiligheidsprofiel versus de initiële dataset. Op basis van de populatie met een mediane follow-up van 2 maanden, zijn demografische kenmerken:

beschouwd als goed uitgebalanceerd tussen de vaccin- en placebo-arm. De meeste geïncludeerde proefpersonen waren blank (83%), met een gemiddelde leeftijd van 52 jaar. Wat betreft geslacht wordt een evenwichtige verdeling gezien (51% man, 49%

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 101/140

vrouwelijk). De jongere en oudere leeftijdsgroepen waren respectievelijk 57,8% en 42,2% van de deelnemers. Binnen elke leeftijdsgroep waren de meeste demografische kenmerken vergelijkbaar in de BNT162b2 en placebo groepen. Merk op dat 35% van de personen zwaarlijvig was in beide onderzoekssamen. In beide behandelgroepen 20,7% had enige comorbiditeit. Het aantal proefpersonen met een Charlson-comorbiditeitsdiagnose was evenwichtig in beide onderzoekssamen (20%). De diagnoses diabetes mellitus (7,8%) en COPD (7,8%) kwamen het meest voor, gevolgd door proefpersonen die elk type kwaadaardige ziekte vertoonden (3,9% in de vaccingroep en 3,5% in de placebogroep). Ander diagnoses waren overvloedig met $\leq 1\%$ in beide onderzoekssamen (populatie met een mediane follow-up van 2 maanden). In de populatie met een follow-up van ≥ 2 maanden waren de comorbiditeitsdiagnoses van Charlson vergelijkbaar. De demografische verdeling was enigszins anders bij het vergelijken van seropositief en seronegatief individuen, met een mediane leeftijd van 43 jaar in seropositieve en van 52 jaar in seronegatieve individuen. Bovendien omvatte de seropositieve groep een groter percentage zwaarlijvige personen (42,2% versus 34,7%). Demografische kenmerken in de hele populatie waren vergelijkbaar met die gezien bij de populatie met een mediane follow-up tijd van 2 maanden.

2.6.2. reactogeniteit

De reactogeniteit werd geëvalueerd in een subset van het fase 2/3-onderzoek met 8.183 proefpersonen (BNT162b2 n=4093; placebo n=4090) uit beide leeftijdsgroepen (16 tot 55 en >55 jaar) die kregen BNT162b2 of vaccin volgens het voorgestelde doseringsschema. Van belang is dat het aantal proefpersonen in de leeftijd 16-17 jaar in deze subgroep was beperkt (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). Na elke dosis, de proefpersonen meldden lokale reacties, systemische voorvallen, waaronder het gebruik van antipyretica/pijnmedicatie gedurende 7 dagen door middel van een e-dagboek (einddatum 14 nov 20).

Lokale reacties

De meest gemelde lokale reactie bij de proefpersoon die BNT162b2 kreeg, was pijn aan de injectieplaats, die iets vaker voorkwam bij proefpersonen van 16-55 jaar (N=2291 [83,1%] post Dosis 1; N=2098 [77,8%] na dosis 2) vergeleken met personen >55 jaar (N=1802 [71,1%] post Dosis 1; N=1660 [66,1%] na dosis 2). In de placebogroep, pijn op de injectieplaats na Doses 1 en 2 werden met een lagere frequentie gerapporteerd (16-55 [14,0% en 11,7%]; >55 [9,3% vs 7,7%]). Er was geen verschil in frequentie van roodheid en zwelling op de injectieplaats na de twee doses van BNT162b2. Roodheid trad op bij ongeveer 5-7% in beide leeftijdsgroepen (16-55 [4,5% na dosis 1, 5,9% na Dosis 2]; >55 [4,7% na dosis 1, 7,2% na dosis 2]). Zwelling werd ook gemeld bij ongeveer 5-7% van de de proefpersonen in beide leeftijdsgroepen (16-55 [5,8% na dosis 1, 6,3% na dosis 2]; >55 [6,5% na dosis 1, 7,5% na dosis 2]). In de placebogroep werden roodheid en zwelling zelden gemeld in beide leeftijdsgroepen ($\leq 1,2\%$).

Over het algemeen waren de meeste lokale reacties licht of matig van ernst, geen graad 4-reacties gemeld. Ernstige lokale reacties ($\leq 0,7\%$) werden zelden gemeld in de BNT162b2-groep na beide doses en werd vaker gemeld in de jongere groep. Over leeftijdsgroepen heen, lokale reacties voor de BNT162b2-groep nadat een van beide doses een mediane aanvang had tussen 1-3 dagen (dag 1 was de dag van vaccinatie), met een mediane duur van 1-2 dagen. Er werden geen klinisch relevante verschillen in lokale reacties waargenomen volgens de SARS-CoV-2-status bij baselijn subgroepen. Aangezien de SARS-CoV-2-positieve subgroep bij baselijn echter zeer weinig deelnemers omvatte (gevaccineerd n=154; placebo n=164), moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 102/140

Systemische reacties

Tabel 15 Onderwerpen die systemische gebeurtenissen rapporteren, naar maximale ernst, binnen 7 dagen erna Elke dosis, leeftijdsgroep 16-55 jaar – Reactogeniteitssubset voor fase 2/3-analyse – Veiligheid Bevolking

Tabel 16 Onderwerpen die systemische gebeurtenissen rapporteren, naar maximale ernst, binnen 7 dagen erna Elke dosis, leeftijdsgroep >55 jaar – Reactogeniteitssubset voor fase 2/3-analyse – veiligheid Bevolking

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 103/140

Systemische voorvallen werden over het algemeen vaker gemeld in de BNT162b2-groep dan in de placebo groep, voor zowel leeftijdsgroepen als doseringen. Voor alle leeftijdsgroepen, mediane aanvangsdag voor alle systemische gebeurtenissen na beide doses BNT162b2 was 2-3 dagen, met een mediane duur van 1 dag.

Systemische voorvallen waren over het algemeen verhoogd in frequentie en ernst in de jongere leeftijdsgroep vergeleken met de oudere leeftijdsgroep, waarbij frequenties en ernst toenemen met het aantal doses (Dosis 1 vs Dose 2). Braken en diarree waren uitzonderingen, waarbij braken op beide leeftijden even zelden werd gemeld groepen en diarree gemeld met vergelijkbare incidenties na elke dosis. Systemische gebeurtenissen bij de jongere groep vergeleken met de oudere groep, waarbij de frequenties toenemen met het aantal doses (Dosis 1 vs Dose 2), waren: vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, koude rillingen, gewrichtspijn en koorts.

Na zowel dosis 1 als dosis 2 was het gebruik van koortswerende/pijnstillers iets minder frequent in de oudere leeftijdsgroep (19,9% vs 37,7%) dan in de jongere leeftijdsgroep (27,8% vs 45,0%). Van belang, medicatiegebruik nam in beide leeftijdsgroepen toe na dosis 2 in vergelijking met na dosis 1.

antipyretica/pijnmedicatie kwam minder vaak voor in de placebogroep dan in de BNT162b2-groep en was vergelijkbaar na dosis 1 en dosis 2 in de jongere en oudere placebogroepen (variërend van 9,8% tot 22,0%).

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in systemische reacties waargenomen bij baselijn SARS-CoV-2 statussubgroepen, maar zoals vermeld zijn de gegevens bij baselijn SARS-CoV-2-positieve proefpersonen beperkt. Over het algemeen is de gerapporteerde reactogeniteit in overeenstemming met wat van elk vaccin kan worden verwacht. De lokale en systemische reacties waren van voorbijgaande aard en van korte duur, de meerderheid was licht tot matig van aard intensiteit en de reacties waren milder bij oudere proefpersonen (>55 jaar).

2.6.3. Bijwerkingen

In de subset van deelnemers gerandomiseerd vóór 9 oktober 2020 met Mediaan 2 maanden follow-up na Dosis 2 (N= 37.586; van dosis 1 tot 1 maand na dosis 2) en de subset van deelnemers met ten minste 2 Maanden van follow-up na dosis 2 (N=19.067; van dosis 1 tot gegevensstop 14 november 2020), het aantal totale deelnemers dat ten minste 1 AE en ten minste 1 gerelateerde AE rapporteerde, was hoger in de BNT162b2-groep in vergelijking met de placebogroep. Deze trend bleef zichtbaar in de gegevens afsluitdatum voor alle ingeschreven deelnemers (N=43.252; van dosis 1 tot datatimmet 14 november 2020). Over het algemeen waren bijwerkingen die zijn gemeld van dosis 1 tot 7 dagen na dosis 1 en van dosis 2 tot 7 dagen na dosis 2 grotendeels toe te schrijven aan reactogeniteitsgebeurtenissen (zie hierboven). Deze observatie geeft een redelijk verklaring voor de hogere percentages AE's die in het algemeen werden waargenomen in de BNT162b2-groep (26,7%) vergeleken met de placebogroep (12,2%). Van alle 43.448 ingeschreven deelnemers die tot de afsluitdatum van de gegevens in de veiligheidsdatabase waren opgenomen, waren er weinig deelnemers in de BNT162b2-groep (0,2%) en in de placebogroep (0,1%) werden teruggetrokken omdat van AE's.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 104/140

Tabel 17 Aantal (%) proefpersonen dat ten minste 1 bijwerking meldt vanaf dosis 1 tot nu toe afsluitdatum (14 nov 2020) – proefpersonen met een follow-up tijd van 2 maanden na dosis 2 voor fase 2/3 Analyse – Veiligheidspopulatie

Over het geheel genomen bij deelnemers met een follow-up van 2 maanden na dosis 2, 21,4%/12,6% (vaccin/placebo) en 13,6%/3,6% had respectievelijk ten minste 1 AE en 1 gerelateerde AE. Opgemerkt wordt dat de frequentie van AE's en gerelateerde AE's zijn lager in vergelijking met personen met een mediane follow-up van 2 maanden (27%/12,5% en 20,8%/5,1%).

De frequentie van personen die AE's ervoeren, was iets hoger bij jongeren dan bij ouderen individuen (29,3% en 23,8% vaccinarm; 13,2% en 11,7% placebo-arm). SAE's en sterfgevallen waren: echter evenwichtig in beide onderzoeksarmen in beide leeftijdsgroepen.

De frequentie van onmiddellijke bijwerkingen na dosis 1 was laag bij deelnemers met een mediane follow-up van 2 maanden. omhoog na Dosis 2 (0,4%) en de hele populatie ($\leq 0,5\%$), voornamelijk behorend tot de SOC algemeen aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, voornamelijk reacties op de injectieplaats. Geen deelnemer gemeld een onmiddellijke allergische reactie op het vaccin.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 105/140

Ernstige AE's, SAE's, AE's die leidden tot stopzetting en overlijden werden gemeld door $\leq 1,1\%$, $0,6\%$, $0,0\%$, en $0,0\%$, dwz laag en gelijk verdeeld in beide onderzoeksarmen. Geen verschillen vs. de hele populatie werden gezien volgens leeftijdsgroepen.

Het aantal AE's en gerelateerde AE's was iets hoger in de SARS-CoV-2-negatieve groep vergeleken met SARS-CoV-2-positieve personen. Stratificatie volgens serostatus in de veiligheidsgroep mediaan follow-up 2 maanden onthult over het algemeen zeer lage aantallen ernstige AE's, SAE's en sterfgevallen.

Tabel 18 Aantal (%) proefpersonen dat ten minste 1 bijwerking meldt van dosis 1 tot 1 Maand na dosis 2, volgens baseline SARS-CoV-2-status - ~ 38000 Onderwerp voor fase 2/3-analyse – Veiligheidspopulatie Basislijn SARS-CoV-2-status: positief

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 106/140

Tabel 19 Aantal (%) proefpersonen dat ten minste 1 bijwerking meldt van dosis 1 tot 1 Maand na dosis 2, volgens baseline SARS-CoV-2-status - ~ 38000 proefpersonen voor fase 2/3 Analyse - Veiligheidspopulatie Baseline SARS-CoV-2-status: negatief

Er waren 19.067 deelnemers met een follow-up van ten minste 2 maanden na dosis 2, en vergelijkbaar met de 37.586 deelnemers gerandomiseerd vóór 9 oktober 2020 met een mediaan van 2 maanden veiligheidsopvolging na Dosis 2 waren de meeste bijwerkingen die werden gemeld na Dosis 1 tot de sluitingsdatum voor de veiligheidsgegevens reactogeniciteit, in SOC's van:

- algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (11,9% BNT162b2 vs 2,9% placebo)
 - skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen (5,5% BNT162b2 vs 2,1% placebo)
 - zenuwstelselaandoeningen (4,2% BNT162b2 vs 2,1% placebo)
 - infecties en parasitaire aandoeningen (1,9% BNT162b2 vs 1,6% placebo)
 - gastro-intestinale stoornissen (2,6% BNT162b2 versus 1,8% placebo).
- In de jongere versus oudere BNT162b2-leeftijdsgroepen waren AE SOC's:
- algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (13,1% vs. 10,4%)
 - skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen (6,0% vs 4,9%)

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 107/140

- zenuwstelselaandoeningen (4,8% vs 3,5%)
- infecties en parasitaire aandoeningen (1,9% vs 1,9%)
- gastro-intestinale stoornissen (2,7% versus 2,5%)

De meest voorkomende voorvallen per PT omvatten vaccintypische reacties zoals pijn op de injectieplaats, koorts, vermoedelijkheid en myalgie en artralgie. Lymfadenopathie en misselijkheid traden respectievelijk op bij 0,4% en 0,6% meer gevallen in het vaccin in vergelijking met de placebo-arm. Gerelateerde AE's behoorden in het algemeen tot dezelfde SOC's als hierboven beschreven, dwz algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (3426 gevallen, 20,8%), musculoskeletale reacties (1148 gevallen, 6,1%), en zenuwstelselaandoeningen (979 gevallen, 5,2%) en kwamen over het algemeen vaker voor in het vaccin dan in de placebo-arm (mediane follow-up 2 maanden). Ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor in de vaccinarm (1,2% vs. 0,6%) in de subgroep met een mediane follow-up tijd van 2 maanden, wat een vergelijkbare SOC weerspiegelt patroon.

De volgende specifieke observaties worden gedaan op basis van PT's: Numerieke onevenwichtigheden worden waargenomen voor verschillende overgevoeligheidstermen ((geneesmiddel)overgevoeligheid/immunisatie evenementen; 5/3 gevallen ≥ 2 maanden groep, 13/6 gevallen gehele populatie, 6/1 gevallen geacht gerelateerd in de hele populatie, 4 gevallen als ernstig beschouwd (hele populatie), in de SOC immuun systeemstoornissen).

Proefpersonen werden uitgesloten van het fase 2/3-onderzoek als ze een voorgeschiedenis van ernstige bijwerking hadden geassocieerd met een vaccin of met een bestanddeel van het BNT162b2-vaccin. Het protocol sluit niet uit personen met niet-ernstige allergische reacties op andere vaccins of personen met een allergische reactie, van welke ernst dan ook, tot medicatie, voedsel- of omgevingsallergieën.

In het fase 2/3-onderzoek hadden 11.673 proefpersonen een medische voorgeschiedenis van allergische aandoening (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), en onder die twee gevallen van allergische bijwerkingen (1 in elke behandelingsgroep) opgetreden, die door de onderzoeker als gerelateerd werden beschouwd aan de onderzoeksbehandeling. De deelnemer die ontvangen BNT162b2 had een voorgeschiedenis van allergie voor boompollen. Deze deelnemer meldde Drug overgevoeligheid en urticaria op de dag van dosis 1. Beide bijwerkingen waren van matige ernst en duurden één dag. De deelnemer heeft dosis 2 van het vaccin niet gekregen. De deelnemer die placebo kreeg had een allergie voor schaaldieren en jodium. Deze deelnemer meldde allergie voor vaccin en faryngeale zwelling dag na dosis 1. Beide voorvallen waren van matige ernst en duurden respectievelijk 13 dagen en 10 dagen. Deze deelnemer ontving geen dosis 2 van de onderzoeksinterventie.

In de ~ 38.000 studiedeelnemers met een mediaan van 2 maanden veiligheidscontrole na dosis 2, geen meldde een onmiddellijke AE (optredend binnen 30 minuten na dosering) die indicatief was voor een allergische reactie op vaccin.

Er werden vier gevallen van aangezichtsverlamming waargenomen in de vaccinarm (gezichtsverlamming [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] gezichtsparese [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in totaal 4/1 hele populatie). Tijd om te beginnen na injectie met BNT162b2 was 3, 9 en 48 dagen na dosis 2 en 37 dagen na dosis 1, die wijzen op een mogelijk verband met de vaccinatie. De twee onderwerpen met een tijd tot begin van 3 en 9 negen dagen hadden geen voorgeschiedenis van Bell's verlamming, beide proefpersonen verbeterden met prednisolon en de gebeurtenissen werden door de onderzoeksarts ook geacht verband te houden met onderzoeksinterventie. Numerieke onevenwichtigheden in AE's voor appendicitis en galaandoeningen worden waargenomen (8/4 en 14/5 gevallen (hele bevolking)). Geen van de beschouwde gevallen hield echter verband met de behandeling met onderzoeksmedicatie. Er zijn gevallen van (osteo/peri)arthritis (15/15, vaccin/placebo) en psoriasis (1/1, vaccin/placebo) waargenomen in de vaccinarm, die echter qua frequentie in evenwicht was tussen vaccin en placebo-arm.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 108/140

Een onbalans in PT in verband met slaapstoornissen werd opgemerkt in de hele populatie, wat: gedreven door 25 extra gevallen van aan slapeloosheid gerelateerde gebeurtenissen (slapeloosheid/slaapstoornis/abnormale dromen in de BNT162b2-groep versus de placebo-arm).

Een lichte onbalans van hyperhidrose/nachtzweeten werd waargenomen in de hele populatie (n=26/15 BNT162b2-groep versus 8/3 in de placebo-arm). Hyperhidrose als medische term duidt op een aandoening dat verschilt van het zweeten dat gepaard gaat met koortsaanvallen. De numerieke relatie is hier niet ondersteund door biologische aannemelijkheid.

Jeuk op de injectieplaats werd gemeld bij 31 proefpersonen in de BNT162b2-groep vergeleken met 6 proefpersonen in de placebo-arm (hele populatie).

Pijn in de extremititeit werd gemeld bij 183 proefpersonen in de BNT162b2-groep en bij 34 proefpersonen in de placebogroep (hele populatie).

Stratificatie naar leeftijd bracht geen significante verschillen in de soorten AE's aan het licht.

Een stratificatie naar serostatus werd uitgevoerd bij personen met een follow-up van ten minste één maand (mediaan FUP 2 maanden) en ≥ 2 maanden. De meest voorkomende SOC's zijn vergelijkbaar met de geïdentificeerde SOC's in de algemene populatie met een follow-up van ≥ 2 maanden. Er worden geen extra veiligheidsproblemen gedetecteerd wanneer: gestratificeerd volgens serostatus.

2.6.4. Ernstige bijwerking/sterfgevallen/andere belangrijke gebeurtenissen

SAE's

In dit gedeelte worden de SAE's weergegeven die zijn gerapporteerd tot aan de afsluiting van de gegevens (14-nov-20).

Van de 19.067 proefpersonen (BNT162b2 n=9531; placebo n= 9536) met ≥ 2 maanden follow-up na Dosis 2, kleine percentages proefpersonen in de 30 µg BNT162b2-groep (56 [0,6%]) en de placebo groep (53 [0,6%]) meldde SAE's. Onderwerpen in zowel de BNT162b2-groep als de placebogroep, respectievelijk gerapporteerde SAE's met vergelijkbare percentages voor de waargenomen SOC's. Een vergelijkbare frequentie werd waargenomen voor de gehele onderzoekspopulatie en er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in SAE's waargenomen naar leeftijd, baseline SARS-CoV-2-status, etniciteit, ras of geslachtssubgroepen.

Van alle geïncludeerde proefpersonen (BNT162b2 n=21720; placebo n=21728) werden drie SAE's gemeld in de SOC immuunsysteem aandoeningen. Een SAE van anafylactische reactie (gerelateerd aan bijensteeck) en één medicijn overgevoelghed (gerelateerd aan behandeling met doxycycline) werd gemeld in de BNT162b2-groep. In daarnaast werd één SAE van anafylactische shock (gerelateerd aan een mierenbeet) gemeld in de placebogroep.

In de subgroep van personen in de leeftijd van 16-17 jaar werd één SAE (gezichtsbotfractuur) gemeld.

Na de afsluitdatum en tot 5 december-20 zijn er nog 22 SAE's gemeld (geblindeerde gegevens).

SAE's gerelateerd aan studieinterventie

Tot de afsluitingsdatum waren vier van de SAE's in de BNT162b2-groep en geen enkele in de placebogroep door de onderzoeker beoordeeld als gerelateerd aan onderzoeksinterventie. Een geval van lymfadenopathie en één geval van schouderletsel als gevolg van onjuiste toediening werden beschouwd als gerelateerd aan BNT162b2.

Men is het er niet over eens dat het optreden van ventriculaire aritmie en het optreden van pijn in de onder

Van rug/extremiteten/en radiculare paresthesie is overtuigend aangetoond dat ze verband houden met:

studieinterventie, aangezien de proefpersonen onderliggende aandoeningen hadden die de twee SAE's hadden kunnen veroorzaken, er is weinig biologische aannemelijkheid en het totale aantal gerapporteerde gebeurtenissen laat geen causale gevolgtrekking.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 109/140

Dood

Zes gevallen van overlijden (2 in de BNT162b2-groep en 4 in de placebogroep) werden gemeld in de fase 2/3 studie tot de afsluitdatum van 14-nov-20. Geen van de sterfgevallen werd beschouwd als gerelateerd aan studie interventie, wat is overgekomen omdat andere reeds bestaande ziekten meer kans hadden om de dood te veroorzaken dan het vaccin. Na de afsluitdatum en tot 5 december-20, één extra geval van overlijden als gevolg van aorta breuk werden gemeld (gegevens geblindeerd).

2.6.5. Laboratoriumbevindingen

Laboratoriumresultaten zijn beschikbaar voor de twee fase 1-onderzoeken, maar niet voor de fase 2/3-onderzoeken. Dit is aanvaardbaar geacht. Met uitzondering van een kleine voorbijgaande afname van het aantal lymfocyten, waargenomen voor sommige van de proefpersonen werden geen abnormale laboratoriumresultaten gerapporteerd uit de fase 1-onderzoeken.

2.6.6. Veiligheid in speciale populaties

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in bijwerkingen waargenomen per leeftijd, land (voornamelijk Argentinië, Brazilië, VS), etniciteit (Spaans/Latino, Niet-Spaans/Niet-Latino), geslacht en ras (Met, Zwart of Afrikaans Amerikaanse, alle andere rassen) subgroepen.

Zwangerschap

Op het moment van de afsluiting van de gegevens in de fase 2/3-studie (14 nov 2020), hadden in totaal 23 deelnemers gemelde zwangerschappen in de veiligheidsdatabase, waaronder 9 deelnemers die zich terugtrokken uit de vaccinatieperiode van het onderzoek vanwege zwangerschap. Deze deelnemers worden gevolgd voor zwangerschap uitkomsten. Daarom zijn de gegevens over zwangerschap in dit stadium zeer beperkt.

Ouderen

De fase 2/3 studie omvatte >40% van de proefpersonen >55 jaar. In het algemeen, reactogeniciteit en AE waren iets lager bij oudere dan bij jongere personen (gestratificeerd volgens mediane leeftijd 55 jaar). Er werden geen verschillen in AE-frequentie gedetecteerd tussen proefpersonen >70 jaar vergeleken tot de oudere leeftijdsgroep >55 jaar. Er wordt dus geen specifiek veiligheidsrisico voor ouderen verwacht.

Immuu gecompromitteerde individuen

Per protocol werden deelnemers met een chronische stabiele hiv-infectie gedefinieerd als hiv-ziekte met a gedocumenteerde viral load <50 kopieën/ml en CD4-telling >200 cellen/mm3 binnen 6 maanden ervoor inschrijving, en op stabiele antiretrovirale therapie gedurende ten minste 6 maanden. Stratificatie op CD4-telling, werkzaamheids- en immunogeniciteitsgegevens zijn op dit moment niet beschikbaar, maar zullen na autorisatie worden verstrekt.

Van 196 deelnemers met een stabiele hiv-infectie zijn veiligheidsgegevens beschikbaar. De meest voorkomende AE's in de BNT162b2-groep werden gerapporteerd in de SOC Algemene aandoeningen en administratieve sitevoorwaarden waaronder pijn op de injectieplaats, koorts, koude rillingen, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats.

Beoordeling van pediatrische gegevens over klinische veiligheid

Pediatrische personen in de leeftijd van 16 tot 17 jaar zijn opgenomen in de fase 2/3-studie die bestaat uit: de veiligheidsdatabase in deze beoordeling. De populatie proefpersonen van 16-17 jaar is beperkt (n=283). Er werden geen extra of nieuwe bijwerkingen waargenomen in vergelijking met volwassenen).

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 110/140

Er waren geen deelnemers in de leeftijdsgroep van 16 tot 17 jaar met ≥ 2 maanden veiligheidscontrole bij het tijdstip van de data-cut-off (14 november 2020). De langste follow-upduur in deze leeftijdsgroep, op het moment van de cut-off van de gegevens, was 39 dagen na dosis 2. Het bijwerkingenprofiel voor deze adolescent leeftijdsgroep vertoonde geen significante verschillen ten opzichte van de groep jongvolwassenen (18 tot 55 jaar) in de studie.

De reactogeniciteitssubgroep van ~8000 deelnemers (n=4093 BNT162b2; n=4090 placebo) die e-dagboekgegevens omvatten in totaal 8 deelnemers in de leeftijdsgroep van 16 tot 17 jaar (inclusief deelnemers aan zowel de BNT162b2-groep als de placebogroep).

Beschikbare veiligheidsgegevens voor deelnemers van 12 tot 15 jaar (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, zoals aangeworven in de fase 2/3-studie onder protocolamendement 7) bevatten reactogeniciteitsgegevens (lokale reacties en systemische voorvallen) verzameld via e-dagboek tot de uiterste veiligheidsdatum van 14 november 2020. De gemelde bijwerkingen waren voornamelijk reactogeniciteitsgebeurtenissen zonder ernstige nadelige evenementen. Het lokale reactogeniciteitsprofiel lijkt vergelijkbaar met de jongvolwassen populatie, met echter een hogere systemische reactogeniciteit in vergelijking met jonge volwassenen.

In de reactogeniciteitssubgroep inclusief individuen van 12-15 jaar en de 8 individuen van 16-17 jaar was de meest gemelde systemische reactie in beide behandelgroepen vermoeidheid (59,2% in de BNT162b2-groep en 25,5% in de placebogroep), gevolgd door hoofdpijn (57,1% BNT162b2, 43,1% placebo). Koorts 38°C werd gemeld voor 26,5% meer deelnemers die BNT162b2 kregen gedurende placebo; twee (4,1%) van deze deelnemers meldten ernstige koorts ($>38,9^{\circ}\text{C}$ tot $40,0^{\circ}\text{C}$).

2.6.7. Veiligheid gerelateerd aan geneesmiddelinteracties en andere interacties

Er zijn geen interactiestudies met andere vaccins uitgevoerd, wat acceptabel is gezien de noodzaak om: gebruik het vaccin in een noodsituatie. De aanvrager voert een onderzoek uit na autorisatie als: angegeben in het RMP (zie rubriek 2.7).

2.6.8. Stopzetting vanwege bijwerkingen

Van alle 43.448 ingeschreven deelnemers die tot de afsluitdatum van de gegevens in de veiligheidsdatabase waren opgenomen, waren er weinig deelnemers in de BNT162b2-groep (0,2%) en in de placebogroep (0,1%) werden teruggetrokken uit de studeren vanwege AE's. De resultaten waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die leidden tot terugtrekking in de groep gerandomiseerd vóór 9 oktober 2020 met een mediane follow-up van 2 maanden. Onder 19.067 deelnemers met ten minste 2 maanden follow-up na dosis 2, 1 deelnemer in de BNT162b2-groep en nee deelnemers in de placebogroep hadden een AE die leidde tot terugtrekking uit de studie. Geen van de deelnemers in de leeftijdsgroep van 16 tot 17 jaar had een AE die tot ontwenning leidde. Onder alle 43.448 deelnemers, werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in AE's die leidden tot ontwenning door leeftijd of andere subgroepen.

2.6.9. Postmarketingervaring

Postmarketinggegevens zijn nog niet beschikbaar, aangezien het vaccin in geen enkel land op het moment is goedgekeurd tijdstip van de data-cut-off (14-nov-20). Na de sluitingsdatum wordt opgemerkt dat verschillende landen hebben: onlangs het vaccin goedgekeurd voor gebruik in noodgevallen (bijv. VK, Canada, VS). Twee gevallen van anafylactoïde reactie van 138.000 gevaccineerde personen is gemeld bij personen die Epipen bij zich droegen na start van vaccinatie in één land, die verdwenen met standaardtherapie. Een geval van anafylaxie werd gerapporteerd in een ander land (onbekende noemer) in een onderwerp zonder bekende geschiedenis van

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 111/140
allergieën, waarvoor IC nodig was en vervolgens werd opgelost. Post-marketing veiligheidsgegevens worden verwacht met de volgende maandelijkse samenvattende veiligheidsrapport.

2.6.10. Discussie over klinische veiligheid

De veiligheidsdatabase voor BNT162b2 bestaat uit twee fase 1-onderzoeken (BNT162-01 [3](#) en C4591001 [4](#)) en één fase 2/3-studie (C4591001) die nog steeds loopt. De afsluitdatum voor veiligheidsgegevens die zijn opgenomen in: deze beoordeling is 14 november 2020.

Tot de afsluitdatum waren ~44.000 proefpersonen geworven en kregen ze minstens één dosis van een van beide BNT162b2 (n=21.720) of placebo (n=21.728). De belangrijkste veiligheidsdatabase van deze beoordeling vormt: van ~19.000 deelnemers die ≥2 maanden na de 2e dosis BNT162b2 zijn gevolgd (n=9531) of placebo (n=9536). De aanvrager heeft ook gegevens gepresenteerd van een subset van ~ 38.000 proefpersonen gerandomiseerd vóór 9 oktober 2020 met een mediane follow-upperiode van 2 maanden na dosis 2 van BNT162b2 (n=18.860) of placebo (n=18.846).

Demografische kenmerken worden als goed gebalanceerd beschouwd tussen de vaccin- en placebo-arm (mediaan na 2 maanden). De proefpersonen waren meestal blank (83%) en hadden een mediane leeftijd van 52 jaar. De jongere en oudere leeftijdsgroepen omvatten respectievelijk 57,8% en 42,2% van de deelnemers. Binnen elk leeftijdsgroep waren de meeste demografische kenmerken vergelijkbaar in de BNT162b2- en placebogroepen. Het geslacht was evenwichtig (51% man). Merk op dat 35% van de personen zwaarlijvig was in de onderzoeksarmen. De demografische verdeling was verschillend tussen seropositive en seronegatieve individuen, met a mediane leeftijd van 43 jaar bij seropositive en van 52 jaar bij seronegatieve personen. Verder is de seropositive groep omvatte een hoger percentage zwaarlijvige personen (42,2% versus 34,7%), demografische kenmerken in alle deelnemers waren ongeveer vergelijkbaar met die met een mediane follow-up van 2 maanden. Charlson co-morbiditeit diagnoses waren evenwichtig in beide onderzoeksarmen (20%), meest voorkomende co-morbiditeiten waren diabetes (7,8%), COPD (7,8%) en kwaadaardige ziekte (3,9% in de vaccinarm en 3,5% in de placebo-arm). Andere diagnoses waren goed voor ≤ 1% van de proefpersonen in beide onderzoeksarmen (mediane follow-up van 2 maanden).

In het fase 2/3-onderzoek werd de reactogeniciteit geëvalueerd bij een subgroep van 8.183 proefpersonen die BNT162b2 (n=4093) of placebo (n=4090) volgens het voorgestelde doseringsschema. Het aantal proefpersonen van 16-17 jaar die deel uitmaakten van de subgroep reactogeniciteit was klein (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). Na elke dosis werden alle proefpersonen gevraagd om eventuele lokale reacties, systemische voorvallen, en gebruik van koortsverende/pijnstillers gedurende 7 dagen door middel van een e-dagboek. Pijn op de injectieplaats was de meest voorkomende lokale reactie die werd gemeld in de vaccingroep, lichtjes vaker gemeld bij proefpersonen van 16-55 jaar (~80%) vergeleken met >55 jaar (~70%). In de placebogroep 8-14% meldde pijn op de injectieplaats. In de vaccingroep waren roodheid en zwelling: algemeen gerapporteerd met een frequentie van 5-7% in beide leeftijdsgroepen (vs. placebo 0-1%). Gebruik van antipyreticum/pijn medicatie kwam vaker voor na dosis 2 dan na dosis 1 in beide leeftijdsgroepen, en over het algemeen licht lager bij proefpersonen >55 jaar ongeacht de dosis (jongere groep: 28% na dosis 1 vs 45% na dosis 2; oudere groep: 20% versus 38%). Het gebruik van koortsverende/pijnstillers kwam minder vaak voor bij de placebogroep (jongere groep: 34% na dosis 1 vs 23% na dosis 2; oudere groep: 23% vs 18%). Onder de systemische reacties waren hoofdpijn en vermoeidheid de meest voorkomende gebeurtenissen, en de frequentie was hoger na dosis 2 dan na dosis 1 (16-55 jaar geleden [47% vs 59%]; >55 jaar [51%]). Koorts kwam ook vaker voor na dosis 2 (16-55 YOA [4% vs 16%]; >55 YOA [1% vs 51%]).

³ Fase 1: einde van de studie 28 dagen na dosis 2.
⁴ Fase 1: deelnemers die zijn ingeschreven in Fase 1 in groepen die niet doorgaan naar Fase 2/3 (dwz andere doses dan 30 µg) kunnen gevolgd gedurende minder dan 24 maanden (maar niet minder dan 6 maanden na de laatste vaccinatie).

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 112/140
11%). Geen van de proefpersonen >55 jaar geleden in de placebogroep meldde voorvallen van koorts en 1% van de proefpersonen in de leeftijd van 16-55 jaar meldden koorts na de eerste dosis. Over het algemeen waren de lokale en systemische reacties van voorbijaande aard en van korte duur (verdwenen binnen enkele dagen na vaccinatie), was de meerderheid van milde tot matige intensiteit, en milder en van iets lagere frequentie bij ouderen (>55 jaar). In de groep van 19.067 deelnemers met 2 maanden follow-up na dosis 2 waren 21,4% en 12,6% (vaccin vs placebo) van de proefpersonen rapporteerde ten minste één AE. 13,6%/3,6% rapporteerde ten minste 1 gerelateerde AE. Tarieven waren lager in vergelijking met de gehele ingeschreven onderzoekspopulatie (26,7% (vaccin) en 12,2% (placebo)). AE's bij proefpersonen met een follow-up van ten minste 2 maanden behoorden het vaakst tot de SOC's "Algemeen" aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen" (11,9% vs 2,9%), "musculoskeletale reacties" (5,5% vs 2,1%) en "zenuwstelselaandoeningen" (4,2% vs 2,1%), komen vaker voor in het vaccin dan in de placebo-arm. PT's omvatten meestal vaccintypische reacties, dwz pijn op de injectieplaats, roodheid en zwelling, koorts, koude rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn evenals myalgie en artralgie en malaise. Misselijkheid kwam ook vaker voor in de vaccinarm (79 gevallen, dwz 0,8%, in vaccin versus 21 gevallen, dwz 0,2%, in placebo). Lymfadenopathie werd gezien bij 0,4% van de proefpersonen in de vaccinarm (38 gevallen) versus 0% in de placebo-arm (3 gevallen). Ernstige bijwerkingen werden gemeld door een klein aantal proefpersonen (≤ 1,1%) en gelijk verdeeld over de armen bestuderen. Er werden geen verschillen gezien tussen leeftijdsgroepen. Frequenties zijn vergelijkbaar in het geheel ingeschreven onderzoekspopulatie en bij stratificatie volgens serostatus. Numerieke onevenwichtigheden worden waargenomen voor verschillende voorkeurstermen over overgevoeligheid/immunisatiereactie (5/3 gevallen in de ≥ 2 maanden follow-up subgroep, 13/6 gevallen in de gehele populatie van de ingeschreven proef subgroep, 4 gevallen die als ernstig worden beschouwd (volledige ingeschreven onderzoekspopulatie), in het SOC-immuunsysteem aandoeningen). Lymfadenopathie, misselijkheid en overgevoeligheid worden vaker gemeld bij de vaccinarm. Voor deze items is er een redelijke kans op een causaal verband met vaccinatie en zijn ze als zodanig opgenomen in rubriek 4.8 van de SmPC. Proefpersonen werden uitgesloten van het fase 2/3-onderzoek als ze een voorgeschiedenis van ernstige bijwerking hadden geassocieerd met een vaccin of met een bestanddeel van het BNT162b2-vaccin. Het protocol sluit niet uit personen met niet-ernstige allergische reacties op andere vaccins of personen met een allergische reactie, van welke ernst dan ook, tot medicatie, voedsel- of omgevingsallergieën. In het fase 2/3-onderzoek hadden 11.673 proefpersonen een medische voorgeschiedenis van allergische aandoeningen (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), en onder die twee gevallen van allergische bijwerkingen (1 in elke behandelingsgroep), die door de onderzoeker geacht werden verband te houden met de onderzoeksbehandeling. In de ~ 38.000 studiedeelnemers met een mediaan van 2 maanden veiligheidscontrole na dosis 2, rapporteerde geen enkele een onmiddellijke AE (voorkomend binnen 30 minuten na toediening) die wijzen op een allergische reactie op het vaccin. Er zijn inkomende meldingen van anafylactoïde reacties van lopende vaccinatiecampagnes. Een waarschuwing is inbegrepen in de samenvatting van de productkenmerken die ingaan op de behoefte aan adequaat noodmateriaal op de vaccinatieplaats, wat gebruikelijk is bij elk vaccin. Nauwkeurige observatie gedurende ten minste 15 minuten wordt aanbevolen na vaccinatie. Een tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die een anafylaxie tot de eerste dosis. Vier gevallen van perifere gezichtsverlamming werden waargenomen in de vaccinarm (gezichtsverlamming [n=4

BNT162b2; n=0 placebo] gezichtsparese [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in totaal 4/1 hele ingeschreven studie populatie, maar het geval van parese werd niet in aanmerking genomen voor deze berekening). Tijd om te beginnen na injectie met BNT162b2 was 3, 9 en 48 dagen na Dosis 2 en 37 dagen na Dosis 1, wat wijst op een mogelijke associatie met de vaccinatie. De twee proefpersonen met een begintijd van 3 en 9 negen dagen

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 113/140

had geen voorgeschiedenis van Bell's verlamming, beide proefpersonen verbeterden met prednisonol en de gebeurtenissen waren wordt door de onderzoeksarts ook geacht verband te houden met onderzoeksinterventie. Alles bij elkaar genomen, werd dit overwogen om aan te geven dat er een redelijke kans is op een causaal verband met het vaccin, en om opname te rechtvaardigen van: perifere aangezichtsverlamming (verlamming van Bell) in de SmPC 4.8 met een frequentie als 'zelden'.

Een onbalans in PT in verband met slaapstoornissen werd opgemerkt in de hele populatie van de ingeschreven onderzoeksgroep, die werd veroorzaakt door nog 25 gevallen van aan slapeloosheid gerelateerde gebeurtenissen (slapeloosheid/slaapstoornis/abnormaal dromen in de BNT162b2-groep versus in de placebo-arm). Het optreden van slapeloosheid kan aanmerkelijk zijn: te wijten zijn aan bijv. lokale/systemische reactogeniciteit die kan optreden na vaccinatie. Het CHMP stemde ermee in: neem slapeloosheid op in rubriek 4.8. van de SmPC.

Een lichte onbalans van hyperhidrose/nachtzweeten werd opgemerkt in de gehele populatie van de ingeschreven studie (n=26/15 BNT162b2-groep versus 8/3 in de placebo-arm). Hyperhidrose zoals een medische term aangeeft een aandoening die verschilt van het zweeten dat gepaard gaat met koortsaanvallen. De numerieke relatie hier wordt niet ondersteund door biologische aanmerkelijkheid.

Jeuk op de injectieplaats werd gemeld bij 31 proefpersonen in de BNT162b2-groep vergeleken met 6 proefpersonen in de placebo-arm (hele ingeschreven onderzoekspopulatie). Deze gebeurtenissen kunnen aanmerkelijk worden geassocieerd met de injectie van BNT162b2 en moet daarom worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC.

Pijn in de extremiteit werd gemeld bij 183 proefpersonen in de BNT162b2-groep en bij 34 proefpersonen in de placebogroep (hele ingeschreven onderzoekspopulatie). Naast pijn op de injectieplaats, wat vaak gemeld, wordt pijn in de extremiteit ook als plausibel beschouwd als gerelateerd aan de vaccinatie en moet daarom worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC.

Numerieke ongewenstigheden in AE's voor appendicitis en galaandoeningen worden waargenomen (8/4 en 14/5 gevallen (hele ingeschreven onderzoekspopulatie)), maar deze worden geacht niet gerelateerd te zijn aan onderzoeksbehandeling. Er zijn gevallen van (osteo/peri)arthritis (15/15, vaccin/placebo) en psoriasis (1/1, vaccin/placebo) waargenomen in de vaccinarm. Deze waren numeriek in frequentie uitgebalanceerd tussen vaccin en placebo-arm. Auto-immuungebeurtenissen zullen na autorisatie worden gecontroleerd, zoals beschreven in het RMP.

SAE's kwamen met een lage frequentie voor in zowel de BNT162b2- als de placebogroep (0,6%, 56 gevallen in vaccin vs. 53 gevallen bij placebo) bij proefpersonen met ≥2 maanden follow-up na dosis 2 en een vergelijkbare frequentie werd waargenomen in de totale onderzoekspopulatie. Eén SAE van lymfadenopathie en één SAE van schouder letsel werden beschouwd als gerelateerd aan studie-interventie. Er werden geen gevallen van gerelateerde SAE's gemeld in de adolescentie groep (slechts één geval van een aangezichtsbiffractuur). Zes overlijdensgevallen (2 in de BNT162b2-groep en 4 in de placebogroep) zijn gemeld in de gehele onderzoekspopulatie, die allemaal niet gerelateerd werden geacht aan het vaccin.

Het aantal proefpersonen dat stopte met deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was laag in beide onderzoekarmen (0,2%/0,1%).

De subgroep van seropositieve proefpersonen is beperkt in omvang (n=545 BNT162b2; n=580 Placebo). EEN stratificatie naar serostatus voor AE-onderzoek werd specifiek uitgevoerd bij personen met een follow-up van ten minste één maand (median follow-up 2 maanden) en ≥2 maanden. Meest gerapporteerde SOC's zijn vergelijkbaar met die geïdentificeerd in de populatie van ≥ 2 maanden. Het AE-percentage bij seropositieve personen was lager (22%) in vergelijking met seronegatieve personen (27%) en er is geen specifiek veiligheidsprobleem vastgesteld in deze subpopulatie.

23 deelnemers meldden zwangerschappen in de veiligheidsdatabase, negen van hen werden teruggetrokken uit de studie vanwege de zwangerschapsstatus. Deze deelnemers worden opgevolgd voor zwangerschapsuitkomsten.

De aanvrager heeft geen specifieke analyse verstrekt van ouderen > 70 jaar die zijn opgenomen in de ontwikkelingsprogramma. Over het algemeen waren de reactogeniciteit en het AE-percentage iets lager bij ouderen in vergelijking met

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 114/140

jongere personen (gestratificeerd naar mediane leeftijd 55 jaar). Er is dus geen specifiek veiligheidsprobleem: verwacht voor ouderen.

Gegevens over immuungecompromitteerde personen zijn beperkt, wat naar voren werd gebracht als ontbrekende informatie in de RMP en zal verder opgevolgd worden. 196 deelnemers met een stabiele hiv-infectie werden in de studie opgenomen en rapporteerde AE's die meestal gerelateerd waren aan reactogeniciteit zonder SAE's. Er is geen specifiek veiligheidsprobleem: gevonden in deze subpopulatie.

Uit de veiligheidsdatabase zijn alle bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen: zijn opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken, voor zover van toepassing.

Beoordeling van pediatrische gegevens over klinische veiligheid

De langste duur van de follow-up in de leeftijdsgroep van 16-17 jaar, op het moment van de afsluiting van de gegevens, was 39 dagen na dosis 2. Het bijwerkingenprofiel voor deze adolescentie leeftijdsgroep was niet zinvol verschillen ten opzichte van de groep jongvolwassenen (18 tot 55 jaar) in de studie, zij het numeriek lager (11,6%/4,8%, vaccin/placebo).

De subset reactogeniciteit omvatte in totaal 8 deelnemers in de leeftijdsgroep van 16 tot 17 jaar (inclusief deelnemers in zowel de BNT162b2-groep als de placebogroep).

Beschikbare veiligheidsgegevens voor deelnemers van 12 tot 15 jaar (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, zoals aangegeven in de fase 2/3-studie onder protocolamendement 7) laten reactogeniciteitsgebeurtenissen zien (lokale reacties en systemische voorvallen) zonder ernstige bijwerkingen. Het lokale reactogeniciteitsprofiel lijkt vergelijkbaar met de jongvolwassen populatie, met echter een hogere systemische reactogeniciteit als vergeleken met jonge volwassenen.

Over het algemeen is de veiligheid van BNT162b2 bij personen van 16-17 jaar geëxtrapoleerd van jonge volwassenen in algemeen.

Aanvullende veiligheidsgegevens nodig in het kader van een voorwaardelijke VHB

Het definitieve klinische onderzoeksrapport voor onderzoek C4591001 zal uiterlijk in december 2023 worden ingediend en is onderworpen aan een specifieke verplichting die is vastgelegd in de MA.

2.6.11. Conclusies over de klinische veiligheid

De veiligheidsevaluatie is gebaseerd op één lopend fase 2/3-onderzoek dat ten tijde van het afsluiten van de gegevens (14-20 november) omvatten 43.448 proefpersonen die ofwel twee doses BNT162b2 30 µg (n=21 720) of placebo (n=21 728). Over het algemeen is het gerapporteerde reactogeniciteitsprofiel in overeenstemming met alle geautoriseerde vaccins. Bovendien was de frequentie van gemelde AE's en SAE's laag. Het opkomende veiligheidsprofiel is: momenteel als gunstig beschouwd. Veiligheidsgegevens op lange termijn, interactie met andere vaccins, gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en andere subgroepen (bijv. kwetsbare personen of personen met een reeds bestaande auto-immuunziekte) ziekten) ontbreken in dit stadium.

Het gebrek aan follow-up op lange termijn maakt de verstrekte gegevens niet volledig. Daarom is de levering van het definitieve C4951001-onderzoeksrapport, inclusief een 2-jarige follow-up van de bestudeerde populatie, is geclassificeerd als een specifieke verplichting in het kader van een voorwaardelijke handelsvergunning.

Het plan voor het genereren van verdere veiligheidsgegevens na autorisatie wordt beschreven in de onderstaande sectie.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 115/140

2.7. Risicobeheerplan

Veiligheidsspecificatie:

Samenvatting van veiligheidsproblemen

De aanvrager heeft een RMP ingediend met daarin de volgende samenvatting van veiligheidsproblemen:

Belangrijke geïdentificeerde risico's

anafylaxie

Belangrijke potentiële risico's

Vaccin-geassocieerde versterkte ziekte (VAED) inclusief vaccin-geassocieerde verbeterde ademhalingsziekte (VAERD)

Missende informatie

Gebruik tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding

Gebruik bij immuungecompromiteerde patiënten
Gebruik bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten (bijv. chronische obstructieve longziekte (COPD), diabetes, chronische neurologische ziekte, cardiovasculaire aandoeningen)
Gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten of inflammatoire aandoeningen
Interactie met andere vaccins
Veiligheidsgegevens op lange termijn
Risico's die belangrijk worden geacht voor opname van de samenvatting van veiligheidsproblemen
De beoordeling van beschikbare veiligheidsgegevens, inclusief post-marketinggegevens afkomstig van gebruik in het VK en VS, de ervaring met biologische producten en andere vaccins leidt tot de conclusie dat anafylaxie is een belangrijk geïdentificeerd risico voor Comirnaty. Dit veiligheidsprobleem zal worden opgevolgd via routine geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en in de geplande en lopende veiligheidsstudies en gerapporteerd in de maandelijks samenvattende veiligheidsrapporten en PSUR's.
Alle belangrijke potentiële risico's die specifiek kunnen zijn voor vaccinatie tegen COVID-19 (bijv. vaccin geassocieerd) versterkte ademhalingsziekte) moet in aanmerking worden genomen. De aanvrager heeft VAED/VAERD als een belangrijk potentieel risico en zal dit verder onderzoeken in de lopende centrale studie en een post-autorisatie veiligheidsonderzoek.
Missende informatie
Aangezien zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven werden uitgesloten van het onderzoek, is er geen informatie beschikbaar voor die bevolkingsgroepen. Er is overeengekomen om gebruik tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding als ontbrekend op te nemen informatie in het RMP.
Bij de cut-off van 14 nov-20, 10-14 weken zijn veiligheidsgegevens beschikbaar. Veiligheid op lange termijn is dus: opgenomen als ontbrekende informatie en zal worden gekarakteriseerd als onderdeel van de voortzetting van de pivotal klinische proef en de PASS.
Interactie met andere vaccins is niet geëvalueerd in klinische onderzoeken en kan interessant zijn voor: voorschrijvers. Aangezien ouderen een doelgroep voor vaccinatie zullen zijn, en zij vaak nodig hebben vaccinatie met andere vaccins zoals griep- en pneumokokkenvaccins, verdere gegevens zijn:

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 116/140

aangevraagd. De aanvrager verbindt zich ertoe een onderzoek uit te voeren naar de gelijktijdige toediening van Comirnaty met: geïnactiveerd quadrivalent griepvaccin.
Gegevens van gebruik bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten (bijv. chronische obstructieve longziekte (COPD), diabetes, chronische neurologische aandoeningen, hart- en vaatziekten), is beperkt en het is wenselijk om verzamelen van verdere gegevens in deze groepen. Gebruik daarom bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten (bijv. chronische obstructieve longziekte (COPD), diabetes, chronische neurologische ziekte, cardiovasculaire aandoeningen) is opgenomen als ontbrekende informatie in het RMP. Verder is de informatie beperkt op het gebruik bij patiënten met auto-immuunziekten of inflammatoire aandoeningen, evenals bij immuungecompromiteerde patiënten. Deze groepen zijn dus ook opgenomen als ontbrekende informatie. Dergelijke ontbrekende informatie zal zijn verzameld in de veiligheidsonderzoeken na toelating.
Risico's die niet belangrijk worden geacht voor opname in de samenvatting van veiligheidsproblemen
De reactogeniteit komt overeen met wat van een vaccin mag worden verwacht en wordt als acceptabel beschouwd om die gebeurtenissen niet op te nemen in de lijst met veiligheidspecificaties.
Geneesmiddelenbewakingsplan
Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten
Routinematige activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking die verder gaan dan de ontvangst en beoordeling en indiening van bijwerkingen omvatten:
•
Er zal een **webgebaseerd AE-rapportageportaal** beschikbaar zijn voor vaccinaanbieders (bijv. apothekers, verpleegkundigen, artsen en anderen die vaccins toedienen) en ontvangers, om te helpen bij verwachte groot aantal meldingen (op basis van verwachtingen van een grote doelgroep voor vaccinatie). De portal legt belangrijke gegevens over ongewenste voorvallen vast in de eerste interactie en biedt geautomatiseerde opname in de veiligheidsdatabase van Pfizer via E2B voor veiligheidsbeoordeling.
•
Signaaldetectieactiviteiten voor de levenscyclus van vaccins bestaan uit individuele AE-beoordeling op: ontvangst van gevallen, regelmatig geaggregeerde beoordeling van gevallen op trends en statistisch onevenredig gerapporteerde product-ongewenste gebeurtenissen. Er worden geaggregeerde en statistische beoordelingen van gegevens uitgevoerd gebruikmakend van de interactieve softwaretools van Pfizer. Evaluatie van veiligheidssignalen vereist de verzameling, analyse en beoordeling van informatie om mogelijke causale verbanden tussen een gebeurtenis en de product en omvat daaropvolgende kwalitatieve of kwantitatieve karakterisering van de relevante veiligheid risico om passende voortgezette geneesmiddelenbewaking en risicobeperkende maatregelen te bepalen. Signaal detectieactiviteiten voor het COVID-19 mRNA-vaccin, zullen wekelijks plaatsvinden. In aanvulling, waargenomen versus verwachte analyses zullen indien nodig worden uitgevoerd als onderdeel van routinesignaal management activiteit.
•
Routinematige signaaldetectieactiviteiten voor het COVID-19 mRNA-vaccin zullen routinematige en specifieke beoordeling van bijwerkingen in overeenstemming met de AESI-lijst in het RMP.
•
Daarnaast zal gepubliceerde **literatuur** wekelijks worden beoordeeld voor individuele casusrapporten en breder signaaldetectie doeleinden.
•
Veiligheidswaarschuwingen van regelgevende instanties , om potentiële signalen te detecteren en verder te onderzoeken op andere gebieden buiten de EU aan de orde worden gesteld.
•
Een specifieke **vragenlijst voor de follow-up van bijwerkingen**, bedoeld om klinische details over de aard en ernst van de ziekte van COVID-19, met name in verband met mogelijke gevallen van gebrek aan vaccins effect of VAED.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 117/140

•
Naast de routinematige 6-maandelijks PSUR-productie, zullen er maandelijks samenvattende veiligheidsrapporten zijn: samengesteld en ingediend bij het EMA, ter ondersteuning van tijdige en continue evaluaties van de voordelen en risico's tijdens de pandemie. De minimaal in te dienen gegevens zijn:
•
Interval en cumulatief aantal meldingen, gestratificeerd naar type melding (medisch bevestigd/niet) en naar ernst (inclusief dodelijk afzonderlijk);
•
Interval en cumulatief aantal meldingen, algemeen en per leeftijdsgroep en in het bijzonder populaties (bijv. zwangere vrouwen);
•
Interval en cumulatief aantal meldingen per HLT en SOC;
•
Samenvatting van de aangewezen medische gebeurtenissen;
•
Rapportages per EU-land;
•
Blootstellingsgegevens (inclusief naar leeftijd gestratificeerd);
•
Wijzigingen in referentie veiligheidsinformatie in het interval, en huidige CCDS;
•
Lopende en gesloten signalen in het interval;
•
AESI-rapporten – aantallen en relevante gevallen;
•
Fatale meldingen – aantallen en relevante gevallen;
•
Risico/baten overwegingen.
•
Het indienen van maandelijks rapporten is een aanvulling op het indienen van PSUR's (in eerste instantie elke zes maanden). De noodzaak en frequentie van indiening van de beknopte veiligheidsrapporten zal opnieuw worden geëvalueerd op basis van het beschikbare bewijs van postmarketing na 6 maanden (6 indieningen).

- Gezamenlijke bijwerking en productklacht (inclusief beschikbare partij-/partijinformatie) trending beoordelingen zullen routinematig worden uitgevoerd door de aanvrager.
- De voorgestelde routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten worden geschikt geacht voor het veiligheidsprofiel van: het product en de pandemische omstandigheden.

Tracerbaarheid

Volledige tracerbaarheid van productie tot toedieningsplaats voor vaccinatie is cruciaal om onderhoud te garanderen van de koelketen en voor geneesmiddelenbewakingsdoeleinden indien beoordeling van een veiligheidssignaal nodig is uit te voeren per batch/lot.

Het voorstel van de aanvrager om de tracerbaarheid te waarborgen omvat:

- SmPC 4.4 etikettering om de HCP bewust te maken van de noodzaak om de naam duidelijk te vermelden en batch van het vaccin om de tracerbaarheid te verbeteren;
-

een volgapparaat op elke verzendcontainer voor vaccins die realtime monitoring biedt van:
GPS-locatie en temperatuur 24 uur per dag, 7 dagen per week;

- etiket op de verpakking van het vaccin bevat ook een 2D-streepjescode met de batch/lot en vervaldatum ingebed in
-

aanvullende hulpmiddelen voor vaccinators om fabrikant- en partij-/batchinformatie vast te leggen op het moment van: vaccinatie inclusief een tracerbaarheids- en vaccinatieherinneringskaart en verwijderbare etiketten (stickers met merknaam en lot-/batchnummers), waarbij wordt erkend dat elke lidstaat zal beslissen of en hoe de instrumenten zullen worden gebruikt, in overeenstemming met de nationale bepalingen voor geneesmiddelenbewaking.

Elke verzending naar een vaccinatieplaats moet vergezeld gaan van een voldoende aantal overeenkomstige tracerbaarheid van gevaccineerden en herinneringskaarten voor vaccinaties; de lot-/batchnummers zijn voor de eerste batches gedistribueerd, handmatig gekopieerd door de vaccinators, met de toezegging van de aanvrager dat uiterlijk op 31 januari 2021 zullen alle verzonden partijen op het ontvangstpunt in de lidstaten vergezeld gaan van voldoende verwijderbare etiketten om de registratie van de merknaam en het lot-/batchnummer zowel in de vaccinatoren te vergemakkelijken registers en de tracerbaarheids- en vaccinatieherinneringskaarten voor gevaccineerden, waar de lidstaten het nodig hebben.

De tracerbaarheids- en vaccinatieherinnering omvat:

- Ruimte voor de naam van de gevaccineerde;
-

Vaccin merknaam en fabrikant naam;

- Ruimte voor vervaldatum en werkelijke datum van eerste en tweede dosis, en bijbehorende batch/lot nummer;
-

Herinnering om de kaart te bewaren en mee te nemen naar de afspraak voor de tweede dosis van het vaccin, en bewaar het daarna;

- QR-code die linkt naar aanvullende informatie;
-

Informatie over het melden van bijwerkingen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten

De aanvrager stelt de volgende 11 onderzoeken voor, waarvan 1 wereldwijd, 3 alleen in Europa, 2 in Europa en VS, en 3 alleen in de VS; de landen waar 2 studies zullen worden uitgevoerd zijn op dit moment niet beschikbaar. Er zijn 6 interventionele onderzoeken (C4591001, C4591015, BNT162-01 Cohort 13, C4591018, 1 onderzoek in volwassenen met een hoog risico en 1 onderzoek naar gelijktijdige toediening met een ander vaccin) en 5 niet-Interventionele studies (4 veiligheid en 1 effectiviteit):

studen (studie)

korte naam,

en titel)

Toestand

(gepland/op-

gaan)

Samenvatting van doelstellingen

Bezorgdheid over de veiligheid

geadresseerd

Mijlpaal

Vervaldatum

Categorie 2

C4591001

Voortgaande

Het doel van het onderzoek is om:

evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid,

immunogeniciteit en werkzaamheid van COVID-

19 mRNA-vaccin

Een ongunstige onbalans tussen de

vaccin- en controlegroepen in de

frequentie van COVID-19, in het bijzonder

voor ernstige COVID-19, kan het volgende suggereren:

voorkomen van vaccin geassocieerd

versterkte ziekte. Surveillance is

gepland voor 2 jaar na Dosis 2.

anafylaxie

Vaccin-geassocieerd

verhoogde ziekte

(VAED) inclusief

vaccin-geassocieerd

verbeterde ademhaling

ziekte (VAERD)

Gebruik bij patiënten met

comorbiditeiten

(C4591001-subset)

Veiligheidsgegevens op lange termijn.

MVO indienen

na regulering

verzoek:

Op elk moment

MVO indienen

6 maanden post

Dosis 2:

31-dec-2021

Definitief CSR

onderverping met

aanvullend

opvolgen:

31-aug-2023

Categorie 3

C4591011

Beoordeling optreden van veiligheid

interessante gebeurtenissen, waaronder ernstige of

anafylaxie

Tussentijdse rapporten

dwang:

30-jun-2021

atypische COVID-19 in een cohort van mensen
binnen het ministerie van Defensie
Gezondheidszorg systeem.
Op AESI gebaseerde veiligheid
interessante evenementen
inclusief vaccin
bijbehorend verbeterd
ziekte
Gebruik tijdens de zwangerschap
Gebruiken
verzwakt immuunsysteem
patiënten
Gebruik bij kwetsbare patiënten
met comorbiditeiten
(bijv. chronisch)
obstructieve pulmonale
ziekte (COPD),
diabetes, chronisch
neurologische ziekte,
cardiovasculair
aandoeningen)
Gebruik bij patiënten met
auto-immuun of
opruisend
aandoeningen
Veiligheid op lange termijn
gegevens.
31-dec-2021
30-jun-2022
31-dec-2022
Definitief CSR
dwang:
31-dec-2023
C4591012
Gepland
Beoordeling optreden van veiligheid
interessante gebeurtenissen, waaronder ernstige of
atypische COVID-19 bij gebruik in de echte wereld van
COVID-19 mRNA-vaccin.
anafylaxie
Op AESI gebaseerde veiligheid
interessante evenementen
inclusief vaccin
bijbehorend verbeterd
ziekte
Gebruiken
verzwakt immuunsysteem
patiënten
Gebruik bij kwetsbare patiënten
met comorbiditeiten
(bijv. chronisch)
obstructieve pulmonale
ziekte (COPD),
diabetes, chronisch
neurologische ziekte,
cardiovasculair
aandoeningen)
Gebruik bij patiënten met
auto-immuun of
opruisend
aandoeningen
Veiligheid op lange termijn
gegevens.
Tussentijdse rapporten
dwang:
30-jun-2021
31-dec-2021
30-jun-2022
31-dec-2022
Definitief CSR
dwang:
31-dec-2023
C4591010
Gepland
Beoordeling optreden van veiligheid
evenementen in real-world gebruik van COVID-19
mRNA-vaccin.
anafylaxie
Op AESI gebaseerde veiligheid
interessante evenementen
Gebruik tijdens de zwangerschap
Veiligheid op lange termijn
gegevens.
Definitief ontwerp
protocol
onderverping voor
EMA-beoordeling:
31-jan-2021
Definitief CSR
dwang:
31-mrt-2024

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 120/140
C4591015
Gepland
Geplande klinische studie om de veiligheid te beoordelen
en immunogeniciteit bij zwangere vrouwen
vrouwen die COVID-19 mRNA krijgen
vaccin
Veiligheid en immunogeniciteit van COVID-
19 mRNA-vaccin bij zwangere vrouwen
Gebruik tijdens zwangerschap en
tijdens het geven van borstvoeding.
Protocol ontwerp
dwang:
28-feb-2021
Definitief CSR
dwang:
30-apr-2023
C4591014
Gepland
Schat de effectiviteit van 2 doses
COVID-19 mRNA-vaccin tegen
mogelijke COVID-19-ziekte waarvoor
opname op de SEH of ziekenhuis waar
SARS-CoV-2 is geïdentificeerd
-
Protocol ontwerp
dwang:
31-mrt-2021
Definitief CSR
dwang:
30-jun-2023
BNT162-01
Cohort 13
Voortgaande
Om potentieel beschermend te beoordelen
immunoreacties in

immuuncompromitteerde volwassenen
Gebruiken
verzwakt immuunsysteem
patiënten.
IA-inzending:
30-sep-2021
Definitief CSR
dwang:
31-dec-2022
C4591018
Gepland
Veiligheid, immunogeniciteit meer dan 12 maanden.
Beschrijving van COVID-19-gevallen.
RA-activiteit door klinische ziekteactiviteit
Inhoudsopgave.
N-antigeen antilichamen voor detectie van asymptomatische infectie.
Gebruiken
verzwakt immuunsysteem
patiënten
Gebruik bij patiënten met auto-immuun of oprijd aandoeningen.
Protocol
dwang:
28-feb-2021
IA-inzending:
31-dec-2021
Veiligheid en immunogeniciteit in hoog risico volwassenen
Gepland
Veiligheid, immunogeniciteit meer dan 12 maanden bij kwetsbare ouderen, immuuncompromitteerd, auto-immuun en andere personen met een hoog risico.
Beschrijving van COVID-19-gevallen.
N-antigeen antilichamen voor detectie van asymptomatische infectie.
Gebruik bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten (bijv. chronisch obstructieve pulmonale ziekte (COPD), diabetes, chronisch neurologische ziekte, cardiovasculair aandoeningen).
Protocol
dwang:
30-jun-2021
Definitief CSR
dwang:
31-dec-2022
TOEGANG/VAC4EU
Gepland
Beoordeling optreden van veiligheid interessante gebeurtenissen, waaronder ernstige of atypische COVID-19 bij gebruik in de echte wereld van COVID-19 mRNA-vaccin.
anafylaxie
Op AESI gebaseerde veiligheid interessante evenementen inclusief vaccin bijbehorend verbeterd ziekte
Gebruik tijdens de zwangerschap
Gebruiken
verzwakt immuunsysteem
patiënten
Gebruik bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten (bijv. chronisch obstructieve pulmonale ziekte (COPD), diabetes, chronisch neurologische ziekte, cardiovasculair aandoeningen)
Gebruik bij patiënten met auto-immuun of oprijd aandoeningen
Protocol
dwang:
28-feb-2021
Definitief CSR
dwang:
31-jan-2024

De conceptprotocollen voor de voorgestelde veiligheidsstudies in de VS (C4591011 en C4591012) zijn:

mits.

Interventionele onderzoeken (6)

De aanvrager stelt 6 interventiestudies voor, waarvan 2 aan de gang zijn en 4 gepland zijn.

-

Onderzoek C4591001 is een lopend fase 1/2/3, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, waarnemerblind, dosisbepalingsonderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniteit en werkzaamheid van SARS-CoV-2 . te evalueren RNA-vaccinkandidaten tegen COVID-19 bij gezonde personen. Op het moment van het afsluiten van de gegevens datum in Studie C4591001 (14 november 2020), ontvingen in totaal 21.720 deelnemers ten minste één dosis van het kandidaatvaccin.

-

Studie BNT162-01 Cohort 13 is een lopend multi-site (Duitsland), fase I/II, 2-delige dosis escalatieonderzoek naar de veiligheid en immunogeniteit van vier profylactische SARS-CoV-2-RNA vaccins tegen COVID-19 met verschillende doseringsschema's bij 30 immuungecompromiteerde volwassenen.

-

Studie C4591015 is een geplande klinische studie om de veiligheid en immunogeniteit bij zwangere vrouwen te beoordelen vrouwen die COVID 19 mRNA-vaccin krijgen.

-

Studie C4591018 is een geplande studie van BNT162b2 bij 100 volwassenen die een stabiele dosis van immunomodulatoren voor de behandeling van stabiele reumatoïde artritis (RA), in twee cohorten (50 tofacitinib, 50 TNF-remmers). Onderwerpen zullen worden bestudeerd op veiligheid, immunogeniteit door neutralisatie antilichaamtiter en bewijs van asymptomatische infectie door N-antigeen-antilichamen.

Een geplande **Fase II veiligheids- en immunogeniteitsstudie** (Veiligheid en immunogeniteit bij hoog risico volwassenen) bij maximaal 150 immuungecompromiteerde volwassenen (met een reeks primaire immuungecompromiteerde aandoeningen en/of het ondergaan van immuuncompromitterende behandelingen).

-

Onderzoek naar gelijktijdige toediening met vaccin tegen seizoensinfluenza, waarin de veiligheid en immunogeniteit van Comirnaty en quadrivalent seizoensgriepvaccin bij toediening afzonderlijk of gelijktijdig.

Niet-interventionele PASS tijdens de zwangerschap

De door de aanvrager voorgestelde strategie om vaccinatie tijdens de zwangerschap te beoordelen, zal worden geïmplementeerd in: 2 fasen. Verwacht wordt dat het eerste gebruik tijdens de zwangerschap zeer beperkt zal zijn; daarom, in eerste instantie dit informatie zal voortvloeien uit de 4 van de real-world veiligheidsstudies (C4591010, C4591011 en ACCESS/VAC4EU), beschreven in de vorige paragraaf. Studie C4591012 is gericht op patiënten in de Veterans Health Administration-systeem en zal naar verwachting niet veel zwangerschappen vastleggen gezien de demografie van de bronpopulatie.

De bevindingen van de tussentijdse analyse van onderzoeken (indien gepland) zullen een strategie vormen om zwangerschap te beoordelen resultaten naarmate de vaccinatie tijdens de zwangerschap toeneemt. De aanvrager zal een vastgestelde zwangerschap in de EU in overweging nemen onderzoeksaanbevelingen zoals CONSIGN (COVID-19-infectie en medicijnen tijdens de zwangerschap) wanneer: het ontwikkelen van eventuele zwangerschapsgerelateerde studiedoelen. De inzet en overwegingen van de aanvrager worden opgemerkt om zwangerschapsuitkomsten in een PASS te evalueren met behulp van gevestigd EU-zwangerschapsonderzoek aanbevelingen zoals CONSIGN (COVID-19-infectie en medicijnen tijdens de zwangerschap) wanneer: het ontwikkelen van eventuele zwangerschapsgerelateerde studiedoelen. Verdere haalbaarheidsanalyses worden afgewacht met RMP updates na goedkeuring.

Niet-interventionele effectiviteitsstudie na goedkeuring (1)

De aanvrager zal ten minste één niet-interventionele studie (negatief testontwerp) van individuen uitvoeren presenteren op het ziekenhuis of eerste hulp met symptomen van mogelijke COVID-19-ziekte in een echte wereldinstelling (C4591014). De effectiviteit van het COVID-19-mRNA-vaccin zal worden geschat tegen: laboratorium bevestigde COVID 19-ziekte waarvoor opname op de Spoedeisende Hulp (SEH) vereist is of ziekenhuis waar SARS-CoV-2 is vastgesteld. Met deze onderzoeken kan de effectiviteit van Pfizer's vaccin in een echte wereld en tegen ernstige ziekten, en in specifieke raciale, etnische en leeftijdsgroepen. De hieronder voorgestelde studies worden beoordeeld als mogelijke verbintenissen; studies zijn gepresenteerd per geografisch gebied (VS en EU).

Algemene conclusies over het plan voor geneesmiddelenbewaking

Het voorgestelde ontwikkelingsplan voor geneesmiddelenbewaking na toelating is voldoende om vast te stellen en kenmerken van de risico's van het product.

Routinematige geneesmiddelenbewaking blijft voldoende om de effectiviteit van de risicominimalisatie te controleren maatregelen.

Plannen voor werkzaamheidsonderzoeken na toelating

Geen voorgesteld .

Risicobeperkende maatregelen

Routine risicobeperkende maatregelen

Mogelijke medicatiefouten

De aanvrager voegde een discussie toe over mogelijke medicatiefouten, die wordt onderschreven:

Grootschalige volksgezondheidsbenaderingen voor massavaccinatie kunnen veranderingen in het standaardvaccin betekenen behandelproces, waardoor mogelijk het risico op medicatiefouten ontstaat in verband met: reconstitutie en toediening, vaccinatieschema, bewaarcondities, fouten in verband met a flacon met meerdere doses, en zodra andere COVID-19-vaccins beschikbaar zijn, verwarring met andere COVID-19 vaccins. Deze mogelijke medicatiefouten worden beperkt door de informatie in de SmPC en verdere materialen voor zorgaanbieders die ter beschikking zullen worden gesteld aan de te indien nodig geïntegreerd in de nationale campagne voor communicatie.

-

SmPC (rubriek 6.6) bevat instructies voor reconstitutie en toediening, vaccinatieschema, en bewaarcondities van het COVID-19 mRNA-vaccin.

-

Een poster met stapsgewijze instructies voor het bewaren van vaccins, dosisplanning en voorbereiding, en toediening beschikbaar is, wat opvallend kan worden weergegeven in instellingen waar het vaccin moet worden beheerd voor doorlopende referentie.

-

Brochures voor veilig omgaan met het vaccin en droogijs zullen de vaccinzingenden vergezellen.

-

Er zullen medische informatie-callcenters beschikbaar zijn voor zorgverleners om informatie te verkrijgen over: gebruik van het vaccin.

-

Traceerbaarheids- en vaccinatieherinneringskaart wordt bij de voorgedrukte fabrikant geleverd naam, vaccinatiegegevens, batch/lot als mitigatie-inspanning voor mogelijke verwarring tussen: vaccins.

-

Afpellabels met lot-/batchnummer

Deze beschikbare middelen zullen zorgverleners informeren over de juiste voorbereiding en toediening van het vaccin en het verminderen van de kans op medicatiefouten in de context van een massale vaccinatie campagne. Daarnaast moeten de patiëntenbijsluiters, in de lidstaten, indien van toepassing, een herinneringskaart voor traceerbaarheid en vaccinatie informeert patiënten over het ontvangen vaccin, zodat een reeks wordt voltooid met hetzelfde product.

Samenvatting van aanvullende risicobeperkende maatregelen

Geen voorgesteld.

De aanvrager verklaarde dat routinematige risicobeperkende activiteiten voldoende zijn om de veiligheid te beheersen zorgen over het geneesmiddel. Dit is acceptabel.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 124/140

Veiligheidszorg**Risicominimalisatie****Maatregelen****Geneesmiddelenbewakingsactiviteiten**

Belangrijke geïdentificeerde risico's

anafylaxie

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

SmPC rubrieken 4.4. en 4.8.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

DCA is bedoeld om de vangst van

klinische details over mogelijke anafylactische

reacties bij personen die de

COVID-19 mRNA-vaccin

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (definitieve CSR-vervaldatum):

-

C4591001 (31-aug-2023)

-

C4591010 (31-mrt-2024)

-

C4591011 (31-dec-2023)

-

C4591012 (31-dec-2023)

-

ACCESS/VAC4EU (31-jan-2024).

Belangrijke potentiële risico's

Vaccin-geassocieerd

verhoogde ziekte

(VAED) inclusief

Vaccin-geassocieerd

verbeterde ademhaling

ziekte (VAERD)

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

Geen.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

DCA is bedoeld om de vangst van

klinische details over de aard en ernst van

COVID-19-ziekte bij personen die:

ontving het COVID-19 mRNA-vaccin en is

naar verwachting inzicht geven in potentieel

gevallen van vaccin zonder effect of VAED

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (definitieve CSR-vervaldatum)

-

C4591001 (31-aug-2023)

-

C4591011 (31-dec-2023)

-

C4591012 (31-dec-2023)

-

ACCESS/VAC4EU (31-jan-2024).

Missende informatie

Gebruik tijdens zwangerschap en

tijdens het geven van borstvoeding

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

SmPC rubriek 4.6; PL-sectie

2.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

Geen.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 125/140

Veiligheidszorg**Risicominimalisatie****Maatregelen****Geneesmiddelenbewakingsactiviteiten**

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (definitieve CSR-vervaldatum)

-

C4591010 (31-mrt-2024)

-

C4591011 (31-dec-2023)

-

C4591015 (30-apr-2023)

-

ACCESS/VAC4EU (31-jan-2024).

Gebruiken

verzwakt immuunsysteem

patiënten

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

SmPC rubrieken 4.4 en 5.1.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

Geen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (definitieve CSR of IA-vervaldatum)

- BNT162-01 Cohort 13 (IA: 30-sep-2021, CSR: 31-dec-2022)
-

C4591018 (IA: 31-dec-2021)

-
- C4591011 (31-dec-2023)
- C4591012 (31-dec-2023)

• ACCESS/VAC4EU (31-jan-2024).
Gebruik bij kwetsbare patiënten met comorbiditeiten

(bijv. chronisch obstructieve pulmonale ziekte (COPD), diabetes, chronisch neurologische ziekte, cardiovasculair aandoeningen)

Routinematige risicominimalisatie maatregelen:
SmPC rubriek 5.1.

Aanvullende risicobeperking maatregelen:

Geen risicominimalisatie maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten bijwerkingen rapportage en signaal detectie:

Geen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (inzending definitieve CSR-vervaldatum)

-
- C4591001-subset (31-aug-2023)
-

C4591011 (31-dec-2023)

-
- C4591012 (31-dec-2023)
-

• TOEGANG/VAC4EU (31-jan-2024)

•
Veiligheid en immunogeniciteit bij hoog risico volwassenen (31-dec-2022).

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 126 van 140

Veiligheidszorg

Risicominimalisatie

Maatregelen

Geneesmiddelenbewakingsactiviteiten

Gebruik bij patiënten met

auto-immuun of

opruïend

aandoeningen

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

Geen.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

Geen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

-
- C4591011 (31-dec-2023)
-

C4591012 (31-dec-2023)

-
- C4591018 (31-dec-2021)
-

• ACCESS/VAC4EU (31-jan-2024).

Interactie met anderen

vaccins

Routinematige risicominimalisatie

maatregelen:

SmPC rubriek 4.5.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

Geen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

-

Onderzoek naar gelijktijdige toediening met seizoensgebonden griepvaccin (31-dec-2022).

Veiligheidsgegevens op lange termijn Routine risicominimalisatie

maatregelen:

Geen.

Aanvullende risicobeperking

maatregelen:

Geen risicominimalisatie

maatregelen.

Routinematige geneesmiddelenbewakingsactiviteiten buiten

bijwerkingen rapportage en signaal

detectie:

Geen.

Aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten:

Studies (definitieve CSR-vervaldatum of IA CSR

dwang)

-
- C4591001 (31-aug-2023)
-

C4591010 (31-mrt-2024)

-
- C4591011 (31-dec-2023)
-

C4591012 (31-dec-2023)

-

Algemene conclusies over risicobeperkende maatregelen

De voorgestelde risicobeperkende maatregelen zijn voldoende om de risico's van het product in de voorgestelde indicatie(s).

Samenvatting van het risicobeheerplan

De openbare samenvatting van het RMP is acceptabel.

Conclusie over het RMP

Het CHMP en PRAC waren van oordeel dat het risicobeheerplan **versie 1.0** aanvaardbaar is.

2.8. Geneesmiddelenbewaking**Geneesmiddelenbewakingssysteem**

Het CHMP was van oordeel dat de door de aanvrager ingediende samenvatting van het geneesmiddelenbewakingssysteem voldoet aan de vereisten van artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

Vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsupdaterapporten

De vereisten voor het indienen van periodieke veiligheidsupdaterapporten voor dit geneesmiddel zijn vastgesteld in bijlage II, sectie C van het CHMP-advies. Bovendien, tijdens de duur van de COVID-19 pandemische situatie, moet de vergunninghouder samenvattende veiligheidsrapporten indienen die zijn ingediend bij het EMA, met inbegrip van: spontaan gerapporteerde gegevens en gegevens van compassievol gebruik en uitgebreide toegangsprogramma's. De aanvrager heeft niet verzocht om afstemming van de PSUR-cyclus op de internationale geboortedatum (IBD). De nieuwe EURD-lijstinvoer zal daarom de EBD gebruiken om de komende Data Lock Points te bepalen.

2.9. Productinformatie**2.9.1. Gebruikersraadpleging**

De resultaten van het gebruikersoverleg met doelgroepen van patiënten op de bijsluiter van de aanvrager aantoont dat de bijsluiter voldoet aan de criteria voor leesbaarheid zoals gesteld in de *Richtlijn de leesbaarheid van het etiket en de bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik*.

2.9.2. Vrijstellingen labelen

De volgende vrijstellingen van etiketterings- en serialisatievereisten zijn verleend op basis: van artikel 63.3 van Richtlijn 2001/83/EG. Bovendien moeten de toegestane afwijkingen worden gezien in de context van de flexibiliteiten beschreven in de *Vragen en antwoorden over etiketteringsflexibiliteiten voor COVID-19 vaccins* (EMA/689080/2020 rev.1, van 16 december 2020) ¹ document dat tot doel heeft de paraatheidswerk van ontwikkelaars van COVID-19-vaccins en de bijbehorende logistiek van vroeg drukken verpakingsactiviteiten. Het uiteindelijke doel is om de grootschalige en snelle inzet van COVID-19 vaccins voor EU-burgers binnen het bestaande wettelijke kader.

Vrijstellingen labelen

Afwijkingen specifiek voor verpakkingen in de VS (geldig voor december '20 en januari '21)
Alle EU-lidstaten (lidstaten), evenals Noorwegen en IJsland, zijn overeengekomen om een tijdelijke

¹ Beschikbaar op https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid-19-vaccines_nl.pdf, laatst geraadpleegd op 21 december 2021.

vrijstelling om het op de EU-markt brengen van de Amerikaanse verpakking mogelijk te maken, onder de volgende voorwaarden:

A. De geldigheid is slechts tijdelijk en de vergunninghouder zal overschakelen naar de EU-etiketteringsvereisten door: februari '21;

B. Het Amerikaanse pakket zal een Quick Response (QR)-code bevatten die de ontvanger van het vaccin kan scannen en toegang krijgen tot de bijsluiter (PL) in zijn/haar landstaal;

C. De vergunninghouder verstrekt een afzonderlijk gedrukt PL in de nationale taal/talen van de lidstaten die dit vereisen, dwz België, Bulgarije, Kroatië, Tsjechië, Frankrijk en Griekenland. Alle andere lidstaten die een tijdelijke vrijstelling voor een EN PL, ontvangt 5 gedrukte exemplaren van de EN PL bij elke zending van het vaccin.

EU verpakkingsspecifieke afwijkingen (vanaf februari '21)

A. De buitenste en onmiddellijke etikettering wordt alleen in het Engels verstrekt.

De vergunninghouder zal uiterlijk in het tweede kwartaal van 2022 de buitenste en onmiddellijke etikettering in alle EU-talen verstrekken

vrijstelling is gerechtvaardigd op de diepgevroren opslag/verzending eisen en de noodzaak om te etiketteren batches van tevoren. De productie van verschillende vaccinpakketten in verschillende talen zal aanzienlijk de efficiëntie van de toeleveringsketen te verminderen. De meerdere wijzigingen op verpakkinglijnen zullen resulteren in aanzienlijke tijd- en capaciteitsverlies en zou de snelle inzet van COVID-19-vaccins vertragen. Bovendien,

Alleen Engelse etikettering zal beter helpen om een tekortsituatie in één land te beheersen door gebruik te maken van onmiddellijk de levering uit een ander land.

B. Er zal een gedrukte bijsluiter worden verstrekt in de landstaal/talen voor de lidstaten die dit vereisen, dwz België, Bulgarije, Kroatië, Tsjechië, Frankrijk en Griekenland. Alle andere lidstaten die een

tijdelijke vrijstelling voor een EN PL, ontvangt 5 gedrukte exemplaren van de EN PL bij elke zending van het vaccin. Bovendien geeft een QR-code die op het buitenste etiket is afgedrukt en de PL toegang tot de bijsluiter in de landstaal/talen.

De vergunninghouder zal uiterlijk in het tweede kwartaal van 2022 een gedrukte bijsluiter in alle EU-talen verstrekken.

De vergunninghouder zal contact opnemen met de nationale bevoegde autoriteiten (anders dan de 6 hierboven genoemd) om:

de verstrekking van PL's in de respectieve nationale taal/talen van de betrokken lidstaten bespreken en versnellen.

De vergunninghouder zal ook rechtstreeks contact opnemen met de lidstaten om het exacte aantal te verspreiden PL's af te spreken in lijn met de gepubliceerde Q&A over flexibele etikettering.

C. Bij de eerste batches wordt de Blue Box weggelaten. De vergunninghouder zal de Blue Box verstrekken via een QR code in een later stadium na overeenstemming over de exacte timing van implementatie met de National

Bevoegde autoriteiten in elke lidstaat.

NS. De opname van het EU Marketing Authorization-nummer in de etikettering zal worden geïmplementeerd met de in februari 2021 overschakelen van Amerikaanse verpakkingen naar EU-conforme verpakkingen.

Vrijstelling van de verplichting tot serialisatie

Afwijkingen specifiek voor verpakkingen in de VS (geldig voor december '20 en januari '21)

A. Het is acceptabel dat het Amerikaanse pakket op de EU-markt wordt gebracht zonder serialisatie volgens:

de EU MKZ-eisen. Alleen de Global Trade Item Number (GTIN) zal gemeenschappelijk zijn voor de VS en de EU en de dit wordt afgedrukt op de Amerikaanse verpakking.

EU verpakkingsspecifieke afwijkingen (van februari tot maart '21)

- Alle EU-lidstaten hebben een tijdelijke afwijking van de serialisatie voor de EU-verpakking geaccepteerd van Februari tot eind maart 2021.

- De vergunninghouder zal twee voortgangsrapporten over de serialisatie verstrekken: een eerste vóór 1 februari '21 en een tweede door 1 maart '21 verwijzend naar details over de geboekte vooruitgang op het gebied van het waarborgen van naleving, bijv. bewijs van aanschaf van de relevante apparatuur, de datum voor de validatie, het bewijs van

contract om verbinding te maken met de European Medicines Verification Organisation.

- De vergunninghouder dient aanvullende mitigerende maatregelen, zoals onmiddellijke melding van elke gestolen product te leveren tijdens de vrijstellingsperiode, melding van een namaak of vervalst vaccin in de EU of derde

landen in de legale levering of internet, afstemming van het product dat wordt gedistribueerd en gebruikt in de respectieve gebied.

2.9.3. Quick Response (QR)-code

Een verzoek om een QR-code op te nemen in de etikettering en de bijsluiter tbv het verstrekken van:

informatie aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en ontvangers van vaccins is ingediend door de aanvrager en acceptabel is bevonden.

De volgende elementen zijn overeengekomen om via een QR-code te worden verstrekt:

De samenvatting van de productkenmerken

•

- De bijsluiters
- Richtlijnen voor veilig omgaan met droogijs
- Brochure met richtlijnen voor verzending en verwerking
- Voorbereidings- en administratievideo
- Video over opslag en verwerking
- De video over de thermische verzendingcontainer retourneren
- Poster voorbereiden en beheren
- Traceerbaarheids- en vaccinatieherinneringskaart
- De brochure over thermische verzendingcontainers retourneren
- Brochure voor het aanvullen van droogijs
- Link naar rapportage van bijwerkingen van bijwerkingen

2.9.4. Extra bewaking

Overeenkomstig artikel 23, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004, Comirnaty (COVID-19 mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)) is opgenomen in de aanvullende monitoringlijst omdat deze een nieuwe actieve stof die op 1 januari 2011 in geen enkel in de EU toegelaten geneesmiddel zat en het is goedgekeurd onder een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen. Daarom bevat de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters een verklaring dat: dit geneesmiddel onderworpen is aan aanvullende monitoring en dat dit een snelle identificatie mogelijk zal maken van: nieuwe veiligheidsinformatie. De verklaring wordt voorafgegaan door een omgekeerde gelijkzijdige zwarte driehoek.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 130/140

3. Voordeel-risicobalans

3.1. Therapeutische context

3.1.1. Ziekte of aandoening

COVID-19 is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door een nieuw ontdekt coronavirus, SARS-CoV-2, dat verscheen in 2019 in de provincie Wuhan in China en heeft zich sindsdien wereldwijd verspreid in 2020, waardoor de WHO op 11 maart 2020 een pandemie uitroep. Het virus infecteert voornamelijk de luchtwegen en veroorzaakt een breed spectrum van luchtweginfecties, van asymptomatische infectie tot ernstig acuut Ademhalingssyndroom (SARS). De pandemie duurt voort ondanks ongekende inspanningen om de uitbraak. Volgens het ECDC omvatten histologische bevindingen van de longen diffuse alveolaire schade vergelijkbaar aan longschade veroorzaakt door andere ademhalingsvirussen, zoals MERS-CoV en het griepvirus, een onderscheidend kenmerkend voor SARS-CoV-2-infectie is vasculaire schade, met ernstig endotheelletsel, wijdverbreid trombose, microangiopathie en angiogenese. Op 1 december 2020 waren er >63 miljoen wereldwijd bevestigde COVID-19-gevallen en >1,4 miljoen doden, met 191 getroffen landen/regio's. Op het moment van indiening van deze aanvraag voor het in de handel brengen, blijven de bevestigde gevallen en het sterftecijfer stijgen wereldwijd. De aanhoudende pandemie blijft een grote uitdaging voor de volksgezondheid en de economische stabiliteit wereldwijd.

Comirnaty is bedoeld voor actieve immunisatie tegen SARS-CoV-2, waardoor COVID-19 wordt voorkomen.

3.1.2. Beschikbare therapieën en onvervulde medische behoefte

Er is momenteel geen goedgekeurd vaccin in de EU beschikbaar om COVID-19 te voorkomen. verschillende ontwikkeling programma's zijn wereldwijd aan de gang en momenteel worden andere toepassingen geëvalueerd door regelgevende instanties autoriteiten wereldwijd. Er is wereldwijd een zeer grote vraag naar vaccins om de pandemie in te dammen en vermindering van morbiditeit en mortaliteit in risicogroepen.

3.1.3. Belangrijkste klinische onderzoeken

De klinische ontwikkeling bestaat uit één FIH fase 1-onderzoek (BNT162-01) bij jongere en oudere volwassenen (18-55 jaar en 56-85 jaar) waarbij 4 vaccinandidaten en één centraal klinisch onderzoek werden vergeleken, C4591001 (of BNT162-02).

Het hoofdonderzoek is een fase 1/2/3 placebogecontroleerd, gerandomiseerd, waarnemerblind, dosisbepalings-, multicenter onderzoek uitgevoerd in de VS (startdatum 4 mei 2020), Argentinië, Brazilië, Turkije, Duitsland, en Zuid-Afrika, om de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van een SARS-CoV-2 mRNA-vaccin te evalueren kandidaat tegen COVID-19 bij gezonde volwassenen. Het fase 1-deel van het onderzoek was ontworpen voor dosis evaluatie van 2 vaccins: BNT162b1 en BNT162b2 bij jongere (18-55 jaar) en ouder (65-85 jaar) volwassenen. Het fase 2-deel is ontworpen om de veiligheid en immunogeniciteit van het geselecteerde vaccin te bevestigen, BNT162b2, bij de eerste 360 proefpersonen die deelnamen aan het fase 2/3-deel van het onderzoek. Het fase 2/3-deel van het onderzoek was bedoeld om tot 43.998 proefpersonen in te schrijven (gerandomiseerd 1:1 tot BNT162b2 of placebo) om BNT162b2 te krijgen in een dosis van 30 µg, gegeven als 2 IM-injecties met een tussenpoos van 21 dagen (binnen 19 tot 42 dagen), voor een beoordeling van de werkzaamheid naast veiligheid en verkennen beoordelingen van immunogeniciteit.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 131/140

Het primaire eindpunt was symptomatische COVID-19-incidentie per 1000 persoonsjaren follow-up gebaseerd op centraal of lokaal bevestigde nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) bij proefpersonen zonder serologische of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieregime (bevestigde gevallen ≥7 dagen na dosis 2), en bij proefpersonen met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie vóór en tijdens het vaccinatieschema. Het onderzoek was gebeurtenisgestuurd, dwz de uiteindelijke werkzaamheidsanalyse zou veroorzaakt door 162 gevallen; in de praktijk werden 170 gevallen bereikt.

3.2. Gunstige effecten

De algehele werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatisch laboratorium bevestigde COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 was 95,0% (95% BI 90,0; 97,9) bij proefpersonen ≥ 16 jaar zonder voorafgaand bewijs van SARS-CoV-2-infectie en 94,6% (95% BI 89,6; 97,6) bij alle proefpersonen, ongeacht eerder bewijs van SARS-CoV-2-infectie (primaire eindpunt). Dit resultaat voldeed aan de vooraf gespecificeerde succescriteria. De werkzaamheid van het vaccin na dosis 1 tot vóór dosis 2 was 52,4% (95% BI 29,5; 68,4). Vaccin werkzaamheid vanaf 10 dagen na dosis 1 tot vóór dosis 2 werd geschat op 86,7% (95% BI 68,6, 95). De werkzaamheidsanalyses in de alle beschikbare werkzaamheidspopulatie (inclusief deelnemers die een protocol hadden) schendingen), vertoonden consistente resultaten met die in de primaire analysepopulatie. De werkzaamheidsanalyses het gebruik van door CDC gedefinieerde symptomen om een COVID-19-geval te identificeren, gaf vergelijkbare werkzaamheidsresultaten als de primaire eindpunten. De VE in elke geanalyseerde demografische subgroep, zoals gedefinieerd door leeftijd (inclusief proefpersonen >65 jaar), geslacht, ras, etniciteit en land en bij personen met comorbiditeiten zoals obesitas, diabetes, hypertensie en hart- en vaatziekten was >90%. In de obese populatie was VE 95,4% (BI 95% 86,0%; 99,1%). VE onder 65-74-jarigen was 92,9% (BI95% 53,1%, 99,8%). VE bij >75-jarigen was 100% (BI95% -13,1%, 100,0) met 0 gevallen in de vaccingroep en 5 gevallen in de placebogroep. VE onder >65 jaar en met een risico op ernstige COVID-19 was 91,7% (95% 44,2%, 99,8%). Secundaire werkzaamheidsanalyses suggereerden het voordeel van het vaccin bij het voorkomen van ernstige COVID-19, maar de aantal gevallen na de tweede dosis was erg laag. 1 geval in de vaccingroep en 4 gevallen in placebo groep. Bij het tellen van gevallen na dosis 1 was er 1 geval in de vaccingroep en 9 gevallen in de placebogroep. Fase 1- en fase 2-immunogeniciteitsgegevens van zowel het hoofdonderzoek C4591001 als het ondersteunende onderzoek BNT162-01 hebben robuuste humorale reacties laten zien na vaccinatie met 2 doses BNT162b2 bij 30 g bij zowel jongere (18-55 jaar) als oudere volwassenen (leeftijdsgroepen 56-85 jaar en 65-85 jaar), en zowel in termen van neutraliserende antilichamen als IgG-antigeen bindende antilichamen. De tweede dosis gegeven 21 dagen na dosis 1 veroorzaakte een duidelijk stimulerend effect bij zowel jongere als oudere volwassenen. Reacties waren: over het algemeen sneller en hoger bij jongere volwassenen dan bij oudere volwassenen. De niveaus van neutraliserende antilichamen titers waren matig 21 dagen na dosis 1. De piek van neutraliserende antilichaamtiter werd 14 . bereikt dagen na dosis 2 bij oudere volwassenen versus 7 dagen na dosis 2 bij jongere volwassenen. Immunreacties waren:

gehandhaafd tot 1 maand na dosis 2 in beide leeftijdsgroepen op basis van beschikbare gegevens. Onderzoek BNT162-01 levert bewijs voor T-cel-gemedieerde immuunrespons, met antigeen-geïnduceerde IFN γ expressie die een Th1 CD4+- en CD8+-fenotype aantoonde na de tweede dosis vaccin. Voor het dosiscohort van 30 g dat was gevaccineerd met BNT162b2-, CD4- en CD8-cytokineresponsen vertoonden dezelfde intensiteit bij volwassenen en ouderen. De immunogeniteitsresultaten worden in dit stadium alleen als ondersteunend beschouwd, aangezien er geen correlatie is met de bescherming is opgericht. De immuunresponsen ondersteunen de noodzaak van twee doses, als neutraliserend antilichaam

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 132/140

spiegels namen aanzienlijk toe na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis. celgemedieerd immuunresponsen werden aangetoond bij zeer weinig proefpersonen in fase 1, maar bevestigden een door Th1 gedomineerd cytokine patroon.

3.3. Onzekerheden en beperkingen over gunstige effecten

Op basis van de beschikbare beperkte gegevens geen betrouwbare conclusie over de werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 kan worden afgenomen vanaf 7 dagen na de tweede dosis (secundair eindpunt). De geschatte werkzaamheid tegen ernstige COVID-19 die ten minste 7 dagen na dosis 2 optrad, was 66,4%, met een grote en negatieve ondergrens BI (95% BI: -124,8%; 96,3%). Slechts een beperkt aantal gebeurtenissen vond plaats op de cut-off datum van analyse (respectievelijk 1 en 4 gevallen in de vaccin- en placebogroep). De posterieure kans voor de werkelijke werkzaamheid van het vaccin voldeed $\geq 30\%$ (74,29%) niet aan het vooraf gespecificeerde succes criterium. Bijgevolg is de werkzaamheid tegen de ernstige ziekte in subgroepen, met name bepaalde populaties hoog risico op ernstige COVID-19 kan niet worden ingeschat (ouderen en personen met comorbiditeiten). Werkzaamheid tegen asymptomatische infectie is niet beschikbaar, maar zal, ondanks alle beperkingen, beoordeeld door middel van seroconversie van N-bindende antilichamen bij ontvangers van BNT162b2 en placebo die dat wel deden geen COVID-19 ervaren.

Het hoofdonderzoek was niet opgezet om het effect van het vaccin tegen de overdracht van SARS-CoV-2 van proefpersonen die na vaccinatie besmet zouden zijn. De werkzaamheid van het vaccin bij het voorkomen van SARS-CoV-2-uitscheiding en -overdracht, met name door personen met een asymptomatische infectie, kan alleen worden beoordeeld na toelating in epidemiologische of specifieke klinische onderzoeken.

De duur van de bescherming is momenteel gevolgd tot ongeveer 100 dagen na dosis 1. Gegevens over bescherming op langere termijn wordt verwacht in de mate dat het lopende fase 3-onderzoek kan worden voortgezet als gepland met een placebogroep. De beoordeling van de werkzaamheid over een periode van ten minste 6 maanden wordt verwacht om de noodzaak en het juiste tijdstip van een boosterdosis te bepalen.

Er lijkt op zijn minst een gedeeltelijk begin van bescherming te zijn na de eerste dosis, maar dit blijft in dit stadium niet bevestigd.

Er zijn zeer beperkte of geen gegevens over immuungecompromiteerde personen en bij zwangere vrouwen. werkzaamheid in proefpersonen in de leeftijd van 16-17 jaar is geëxtrapolerd van jonge volwassenen, aangezien er geen ziektegevallen zijn gemeld in deze kleine groep in dit stadium.

De beschikbare gegevens zijn niet voldoende om de werkzaamheid vast te stellen bij personen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline, en proefpersonen met een bekende geschiedenis van COVID-19. De werkzaamheid wordt echter verwacht in deze groep, voor de mate dat ze niet van nature beschermd zijn tegen herinfectie, wat momenteel onvolledig is gekenmerkt.

3.4. Ongunstige effecten

De veiligheid van Comirnaty werd geëvalueerd bij deelnemers van 16 jaar en ouder in 2 klinische onderzoeken (BNT162-01 en C4591001) met 21.744 deelnemers die ten minste één dosis

Gemeenschap.

In onderzoek C4591001 kregen in totaal 21.720 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis

Comirnaty en in totaal 21.728 deelnemers van 16 jaar of ouder kregen placebo (inclusief 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar in respectievelijk de vaccin- en placebogroep). Een totaal van 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder kregen 2 doses Comirnaty.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 133/140

Op het moment van de analyse van onderzoek C4591001 waren er in totaal 19.067 (9.531 Comirnaty en 9.536 placebo) deelnemers van 16 jaar of ouder werden beoordeeld op veiligheid gedurende ten minste 2 maanden na de tweede dosis Comirnaty. Dit omvatte in totaal 10.727 (5.350 Comirnaty en 5.377 placebo) deelnemers 16 tot 55 jaar en in totaal 8.340 (4.181 Comirnaty en 4.159 placebo) deelnemers 56 jaar en ouder. De reactogeniciteit werd geëvalueerd bij een subgroep van 8183 proefpersonen (n=4093 gevaccineerd; n=4090 placebo) tot 7 dagen na elke dosis.

Wat betreft reactogeniciteit, de meest voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder waren pijn op de injectieplaats (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), spierpijn en koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), koorts en zwelling op de injectieplaats (> 10%). Alle reacties waren meestal mild of matig van intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsgebeurtenissen waren geassocieerd met een hogere leeftijd. De frequentie van hoofdpijn, vermoeidheid en koorts was hoger na dosis 2 in beide leeftijdsgroepen.

Met betrekking tot AE's werd ten minste één AE gemeld bij 21% van de gevaccineerde personen en bij 13% van de placebo-arm. De frequentie van ernstige bijwerkingen was laag (<1%) in beide onderzoekarmen. De meest voorkomende gerapporteerde SOC waren "Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen (11,9% vs 2,9%)", "musculoskeletale reacties" (5,5% vs 2,1%) en "zenuwstelselaandoeningen" (4,2% vs 2,1%). PT's voornamelijk uit vaccintypische reacties zoals pijn op de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, vermoeidheid, malaise evenals myalgie en artralgie.

Bij proefpersonen met een follow-up van ≥ 2 maanden werden SAE met een lage frequentie (0,5-0,6%) gemeld in beide de vaccin- en de placebogroep, zonder klinisch betekenisvolle verschillen naar leeftijd, baseline serostatus, etniciteit, ras of geslacht. Lymfadenopathie en misselijkheid kwamen vaker voor bij de vaccingroep vergeleken met de placebogroep in de gehele populatie van de ingeschreven studie (respectievelijk 0,4% en 0,6% hoger dan placebo). Numerieke onveiligheidsgegevens in rapportage werden waargenomen voor: slapeloosheid, pruritus op de injectieplaats en pijn in extremiteit. Aangezien deze worden ondersteund door een biologisch plausibele relatie met vaccinatie, worden deze bijwerkingen weergegeven in de SmPC. Acute perifere verlamming werd gemeld in 4 vs. 0 gevallen (vaccin vs placebo) in de hele studie populatie, waarvan 2 gevallen werden geacht verband te houden met onderzoeksbehandeling (zie rubriek 2.6.10). voor acuut perifere verlamming, is er een redelijke kans op een causaal verband met vaccinatie en zou daarom in de SmPC worden opgenomen.

In de ~ 38.000 studie-deelnemers met een mediaan van 2 maanden veiligheidscontrole na dosis 2, geen meldde een onmiddellijke AE (optredend binnen 30 minuten na dosering) die indicatief was voor een allergische reactie op vaccin. Drie meldingen van anafylaxie werden geïdentificeerd tijdens vaccinatiecampagnes door de tijd dat dit rapport werd geschreven.

Er zijn weinig gevallen van overgevoeligheds-/immunisatiereacties waargenomen met het vaccin (13 vs 6 gevallen) in de gehele onderzoeks populatie. Overgevoeligheid moet worden vermeld in de SmPC, rubriek 4.8.

3.5. Onzekerheden en beperkingen over ongunstige effecten

Veiligheidsgegevens op lange termijn zijn in dit stadium niet beschikbaar, maar de fase 2/3-studie zal volgen op: inclusief proefpersonen tot 2 jaar na vaccinatie, dus deze gegevens worden verwacht na toelating.

Bijwerkingen waren iets lager bij proefpersonen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline (22% vs. 27% in seronegatieven), maar het aantal van dergelijke proefpersonen was beperkt (gevacineerd n=558; placebo n=590).

Gegevens over immuungecompromiteerde personen zijn beperkt, aangezien slechts 196 deelnemers een stabiele hiv-infectie hebben waren in het onderzoek betrokken. Er is geen specifiek veiligheidsprobleem geconstateerd.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 134/140

Gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap zijn zeer beperkt. Tot de cut-off datum zijn er 23 zwangerschappen geweest gerapporteerd in de fase 2/3-studie en zal worden gevolgd voor de uitkomst.

Het is de bedoeling dat er meerdere farmaco-epidemiologische veiligheidsonderzoeken op lange termijn worden uitgevoerd om: het veiligheidsprofiel bevestigen in de reeds bestudeerde populatie en in een bredere populatie, waaronder: zwangere, immuungecompromiteerde en zeer oudere personen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over interactie met andere gelijktijdig toegediende vaccins.

In het fase 2/3-onderzoek was het totale aantal geïncludeerde proefpersonen in de leeftijd van 16-17 jaar kleiner dan met andere leeftijdsgroepen (n = 138 BNT162b; n = 145 placebo) echter geen veiligheidsproblemen werden geïdentificeerd. Er blijven onzekerheden bestaan over het causale verband tussen acute perifere verlamming en vaccinatie als gevolg van: het beperkte aantal gevallen, die consistent zijn met de achtergrondcijfers. Niettemin, gezichtsverlamming zal worden opgenomen als een bijwerking van bijzonder belang (AESI) voor monitoring van geneesmiddelenbewaking en in de protocollen voor actieve surveillancestudies.

Algezien van aangezichtsverlamming, waarvan de etiologie momenteel onbekend is, is er geen mogelijke auto-immuunziekte bijwerkingen waarvan is vastgesteld dat ze causaal verband houden met vaccinatie, kunnen zeldzame voorvallen van deze aard niet worden uitgesloten op basis van de grootte van de beschikbare dataset.

Er is een theoretisch risico, gebaseerd op niet-klinische gegevens met MERS- en SARS-vaccins, van vaccin-bijbehorende versterkte ziekte (VAED), waaronder-vaccin geassocieerd verbeterde ademhalingsziekte (VAERD), maar er zijn geen gevallen vastgesteld in klinische onderzoeken met COVID-19-vaccins, waaronder: Comirnaty, en de karakterisering van de immunrespons wijst hierin niet op een risicoprofiel aanzien (Th1 scheef).

Dit vaccin bevat twee nieuwe componenten (kationisch lipide ALC-0315 en gepegyleerde vloeistof ALC-0159) in de LNP, waarvoor beperkte ervaring is. Er blijven enkele onzekerheden bestaan met betrekking tot de ALC-0315 long halveringstijd. Met betrekking tot PEG-gerelateerde toxiciteit waarvan bekend is dat deze afhangt van de dosis, de dosisfrequentie, behandelingsduur en molecuulgewicht van het PEG-eiwit, wordt niet verwacht dat de immunogeniciteit een probleem vanwege het lage molecuulgewicht van deze PEG (<2KDa). De wetenschappelijke gegevens die hier beschikbaar zijn stadium geen merkbare bezorgdheid doen rijzen met betrekking tot immunogeniciteit of immunotoxiciteit van de PEG, maar het huidige bewijs is niet definitief.

3.6. Effecten Tabel

Tabel 20 Effecten tabel voor Comirnaty bestemd voor actieve immunisatie te voorkomen COVID-19 veroorzaakt door tegen SARS-CoV-2 bij personen van 16 jaar en ouder (grenswaarde: 14 november 2020)

Gunstige effecten
Vaccin werkzaamheid
Eerst COVID-19 voorval van 7
%
(95%-BI)
95,0 (90,0, 97,9)

dagen erna
Dosis 2,
zonder
voorafgaand
SARS-
CoV-2,
algemeen
Gevallen/
Aantal
vakken bij
risico voor de
eindpunt
8/ 17411
162/ 17511 Stadhuis van Edam
robuste data
met soortgelijke
werkzaamheid
bevestigd in alle
leeftijd subgroepen
(16-64 jaar,
>65YOA, 65-
74YA,
> 75YOA)
Evalueerbaar
werkzaamheid
bevolking (7
dagen na dosis
2) - Studie
C495100
Patiënten
leeftijd ≥65
%
(95%-BI)
94,7 (66,7, 99,9)
Koffers /
Aantal
vakken bij
risico voor de
eindpunt
1 /3848
19 /3880
Ongunstige effecten
Lymfde
nopathy
%
(noemer)
0,3%
(N = 21.720)
0%
(N = 21728)
Klein aantal
gevallen, kortom
duur van
opvolgen
Allemaal ingeschreven
Fase 2/3
deelnemers
gezichtsbehandeling
verlamming
Aantal
gevallen
4

1
overgevoeligheid
tiviteit / imm
eenwording
reactie
Aantal
gevallen
13
6
Na
dosis
1
Na
dosis
2
Na
dosis
1
Na
dosis
2
Vergankelijk
evenementen, meerderheid
mild tot
gematigd
intensiteit
reactogeniteit
deelverzameling van studie
C495100
pijn bij
injectie
website
16-55
jaar
%
83%
79% 14% 12%
>55 jaar
71%
66%
9%
8%
Hoofdpijn
16-55
jaar
42%
52%
34% 24%
>55 jaar
25%
39% 18% 14%
Vermoeidheid
16-55
jaar
25%
39% 25% 39%
>55 jaar
34%
51% 23% 17%
Afkortingen:

COVID-19: Coronavirussiekte, SARS-CoV-2: Ernstig Acut Ademhalingsyndroom, CI: Betrouwbaarheidsinterval

3.7. Baten-risicobeoordeling en discussie

3.7.1. Belang van gunstige en ongunstige effecten

Over het algemeen is een substantiële werkzaamheid aangetoond bij het voorkomen van symptomatische COVID-19-infectie, zoals: evenals een acceptabel veiligheidsprofiel in een grote fase 3-studie. Onzekerheden hebben betrekking op de

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 136/140

karacterisering van de werkzame stof en het eindproduct. Gezien de vergelijkbare immunogeniciteit van Doses van 10 tot 30 µg, een impact op de werkzaamheid van de acceptatie van iets lagere niveaus van intact mRNA in het commerciële product wordt niet waarschijnlijk geacht. Bovendien, op basis van lage niveaus en biologische plausibiliteit wordt een impact van mRNA-onzuiverheden op de veiligheid onwaarschijnlijk geacht (zie rubriek 3.7.3). Vanwege de beperkte omvang van de veiligheidsopvolging, is de levering van definitieve gegevens van de volledige 2-jarige follow-up in de belangrijkste klinische proeven worden belangrijk geacht om de huidige kennis te bevestigen. Met betrekking tot de balans van werkzaamheid en veiligheid voordelen en risico's, het is overweldigend positief voor personen met een risico op ernstige COVID-19, waaronder ouderen en mensen met comorbide aandoeningen, die waarvan bekend is dat ze het risico op complicaties en overlijden als gevolg van infectie verhogen. Onzekerheden over de farmaceutische karakterisering van het handelsproduct zijn verenigbaar met een positieve baten/risicoverhouding. Dit geldt niet alleen voor volwassenen, maar door extrapolatie ook voor individuen 16-17 jaar oud. Gegevens zijn beperkt bij personen die bij aanvang seropositief waren tegen SARS-CoV-2. Beschikbare gegevens doen dat echter wel wijzen niet op specifieke veiligheidsproblemen en de werkzaamheid wordt ook in deze subgroep verwacht. Er zijn geen gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen, maar er wordt een beschermend effect verwacht. In het licht van de geruststellende gegevens van de DART-studie, en merkt op dat de zwangerschap als zodanig is een risicofactor voor ernstige COVID-19, en dat zwangere vrouwen bovendien tot andere risicogroepen kunnen behoren, kan vaccinatie geval per geval bekeken. Op basis van biologische aanneemelijkheid wordt geen risico verwacht bij borstvoeding. Hoewel er geen indicatie was van een verhoogd risico op ernstige allergische reacties zoals anafylaxie in de klinisch studieprogramma, drie postmarketinggevallen, waarvan 2 bij patiënten die adrenalinepenen bij zich hadden en één op een persoon zonder bekende voorgeschiedenis van allergieën, zijn gemeld tijdens vaccinatiecampagnes, en allemaal opgelost met de standaardbehandeling. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen is een contra-indicatie. Er is momenteel echter geen substantieel bewijs van een negatieve baten/risicoverhouding bij een proefpersoon met ernstige allergie voor stoffen die niet in het vaccin voorkomen. Voor iedereen patiënten, moet het vaccin worden toegediend in omgevingen waar reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn, zoals aangegeven in de SPC en in overeenstemming met andere vaccins. Een tweede dosis van het vaccin mag niet worden toegediend voor degenen die anafylaxie hebben ervaren tot de eerste dosis. Er zijn geen werkzaamheidsgegevens bij immuungecompromiteerde personen. Dergelijke patiënten worden mogelijk niet beschermd als: evenals immunocompetente personen door vaccinatie. Hoewel er beperkte gegevens over de veiligheid ook in de immuungecompromiteerde personen (een brede en ongelijksoortige categorie), geen specifieke veiligheidsproblemen zijn verwacht, en de baten/risicoverhouding van vaccinatie van dergelijke personen wordt positief geacht, ook in in het licht van het onderliggende overmatige risico van COVID-19. Er zijn onderzoeken gepland om mogelijke veiligheidsproblemen (auto-immuunziekten, VAED) te monitoren.

3.7.2. Saldo van voordelen en risico's

Over het algemeen ondersteunen de beschikbare gegevens een positieve B/R bij de voorgestelde indicatie.

3.7.3. Aanvullende overwegingen over de baten-risicoverhouding

Gezien de nood situatie, wordt ervan uitgegaan dat de geïdentificeerde onzekerheden kan worden aangepakt post-toelating in het kader van een voorwaardelijke VHB, inclusief nadere karakterisering van de werkzame stof en eindproduct, het zo lang mogelijk voortzetten van de spilstudie en na goedkeuring effectiviteitsstudies en routinematige ziektesurveillance.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 137/140

Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit werden aangetoond met behulp van klinische batches vaccin (proces 1). De commerciële batches worden geproduceerd met behulp van een ander proces (proces 2), en de vergelijkbaarheid hiervan processen berust op het aantonen van vergelijkbare biologische, chemische en fysische kenmerken van de

werkzame stof en eindproduct.

De karakterisering en controle van de werkzame stof en het eindproduct zijn beperkt in relatie tot kritische kwaliteitskenmerken en onzuiverheden.

Gegevens tonen de aanwezigheid aan van afgeknotte/gemodificeerde vormen van mRNA op iets hogere niveaus in de batches vervaardigd met het commerciële proces in vergelijking met materiaal dat wordt gebruikt in klinische onderzoeken. Deze vormen zijn niet voldoende gekarakteriseerd, en hoewel de beperkte gegevens voor eiwitexpressie gaat niet volledig in op onzekerheden met betrekking tot het risico van het vertalen van andere eiwitten/peptiden dan de bedoelde spike-eiwit, de hoeveelheid van dergelijke eiwitten, zal naar verwachting te laag zijn om een immuunsysteem op te wekken reactie van biologische relevantie.

Gezien de lage dosis mRNA (30 µg), worden de onzuiverheden inderdaad niet als een veiligheidsprobleem beschouwd gebaseerd op algemene toxicologische principes. Indien aanwezig in de cel kan echter niet worden uitgesloten dat andere eiwitten dan de intacte piek van volledige lengte zullen tot expressie worden gebracht. Het risico van ongewenste immunologische gebeurtenissen wordt als laag beschouwd op basis van de volgende observaties en overwegingen :

- Dergelijke onzuiverheden waren aanwezig in het vaccin dat werd gebruikt in de klinische fase 3-onderzoeken met een aanvaardbare veiligheidsprofiel. Hoewel het gebrek aan karakterisering een volledige vergelijkbaarheidsevaluatie daar in de weg staat is geen indicatie dat er belangrijke kwalitatieve verschillen in de aard hiervan zouden zijn onzuiverheden.

- De hoge niveaus van deze onzuiverheden weerspiegelen de instabiliteit van RNA, wat resulteert in het genereren van RNA fragmenten zowel in de transcriptiestap als daarna. Op basis van elektroforetische gegevens lijkt het: dat er een diverse reeks fragmenten is. Hoewel niet bevestigd, is het onwaarschijnlijk dat deze RNA moleculen zouden voor een groot deel mRNA-moleculen zijn met intacte 5'-cap en 3'-polyA die vertaald in een specifiek eiwit of peptide.

- Het niveau van elk individueel fragment van mRNA-soorten zou hoe dan ook een magnitude lager zijn dan het niveau van het intacte mRNA en dit zou worden weerspiegeld door het niveau van eiwitexpressie. De spike-eiwit is een zeer immunogeen eiwit en immunodominantie zou ook vaststellen dat de immuunrespons op de afgeknotte eiwitten zou niet significant zijn. Ook werden lipidengeleerde onzuiverheden waargenomen in recent geproduceerde batches eindproducten. Gebaseerd op de lage dosis (30 µg mRNA) wordt aangenomen dat de hoeveelheden van deze onzuiverheden te laag zijn om te worden verwijderd toxicologische betekenis.

Met betrekking tot de voorgestelde controlestrategie voor de werkzame stof en het eindproduct waren er vragen: zowel wat betreft de geschiktheid van de gebruikte testmethoden als de acceptatiecriteria voor sommige testen.

Gezien het bovenstaande en de huidige nood situatie op het gebied van de volksgezondheid, is de karakterisering van de actieve stof en eindproduct worden als aanvaardbaar beschouwd, en de voorgestelde specificaties voor RNA integriteit en 5'-Cap worden wetenschappelijk verantwoord en acceptabel geacht. Hoe dan ook, aanvullende gegevens om de karakterisering van de werkzame stof en het eindproduct te voltooien, en worden gezien de klinische ervaring belangrijk geacht om de geschiktheid hiervan te bevestigen specificaties, en deze gegevens moeten na de goedkeuring worden verstrekt als specifieke verplichtingen aan de MA. Daarom is het CHMP van oordeel dat het product voldoet aan de vereisten voor voorwaardelijke marketing autorisatie:

- De baten-risicoverhouding is, zoals besproken, positief.

- Het is waarschijnlijk dat de aanvrager uitgebreide gegevens kan verstrekken.

Er zijn studies gaande om de karakterisering van de werkzame stof en het eindproduct te voltooien, en aanvullende klinische gegevens van batches die momenteel in gebruik zijn in lopende klinische onderzoeken, worden overwogen belangrijk om de klinische kwalificatie van deze specificaties te bevestigen. Op basis van de sollicitant rechtvaardiging en commitment, gedetailleerde plannen zijn overeengekomen met de aanvrager en weerspiegeld in de kwaliteitsonderdeel van deze beoordeling met betrekking tot te genereren en in te dienen gegevens met tussentijdse mijlpalen voor beoordeling door het CHMP om aan alle voorgestelde specifieke verplichtingen te voldoen. Gebaseerd op de Plannen en documentatie van de aanvrager, er wordt verwacht dat gegevens om aan alle kwaliteits-SO's te voldoen, worden ingediend geleidelijk tussen maart en juli 2021.

Bovendien zal de aanvrager doorgaan met de lopende centrale fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, waarnemersblinde studie C4591001 om langetermijngegevens van 2 jaar te verkrijgen en om voldoende follow-up te garanderen in om de werkzaamheid en veiligheid van Comirnaty te bevestigen.

- Onvervulde medische behoeften zullen worden aangepakt

Er is geen goedgekeurd of algemeen verkrijgbaar COVID-19-vaccin en COVID-19 blijft geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Terwijl de zorg voor patiënten met COVID-19 in de loop van de tijd is verbeterd tijd en met klinische ervaring zijn er geen medicijnen om COVID-19 te genezen beschikbaar en er blijft een dringende behoefte aan een profylactisch vaccin tijdens de aanhoudende pandemie.

De voordelen voor de volksgezondheid van de onmiddellijke beschikbaarheid wegen zwaarder dan de risico's die inherent zijn aan het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn.

Er is overtuigend bewijs voor de werkzaamheid geweest, waaronder ouderen en mensen met comorbide aandoeningen verstrekt en gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn zullen na de vergunningverlening worden verstrekt. Alles nemen hiermee rekening houdend, zou het niet gepast worden geacht om een zeer heilzaam vaccin te onthouden gezien de ernst van de ziekte COVID-19 en de huidige wereldwijde pandemische situatie, aangezien de aangeoode voordelen in de huidige nood situatie wegen duidelijk op tegen de onzekerheden van de beschikbare gegevens zoals hierboven beschreven.

3.8. conclusies

De algehele baten/risicoverhouding van Comirnaty is positief.

Aangezien de beschikbare gegevens niet volledig zijn, is het verlenen van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen relevant, en in overeenstemming met de bepalingen van artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 wordt het ondersteund.

4. Aanbevelingen

Resultaat

Op basis van de beoordeling door het CHMP van gegevens over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, overweegt het CHMP bij consensus: dat de baten-risicoverhouding van Comirnaty gunstig is voor de volgende indicatie:

Comirnaty is geïndiceerd voor actieve immunisatie ter voorkoming van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus, in personen van 16 jaar en ouder.

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen.

Het CHMP beveelt daarom aan de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen te verlenen onder voorbehoud van: volgende voorwaarden en specifieke verplichtingen:

Met het oog op de uitgeroepen nood situatie op het gebied van de volksgezondheid van internationaal belang en om vroegtijdige levering van dit geneesmiddel is onderworpen aan een in de tijd beperkte vrijstelling waardoor kan worden vertrouwd op partijcontrole testen uitgevoerd op de geregistreerde locatie(s) die zich in een derde land bevinden. Deze vrijstelling houdt op geldig zijn op 31 augustus 2021. Implementatie van op de EU gebaseerde partijcontrole regelingen, waaronder de noodzakelijke wijzigingen in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, moeten uiterlijk op 31 augustus zijn voltooid uiterlijk 2021, in lijn met het afgesproken plan voor deze overdracht van testen. Voortgangsrapporten moeten ingediend op 31 maart 2021 en opgenomen in de jaarlijkse verlengingsaanvraag.

Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot levering en gebruik

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

Officiële batchvrijgave

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgave van de partij worden uitgevoerd door een: staatslaboratorium of een daartoe aangewezen laboratorium.

Overige voorwaarden en eisen van de vergunning voor het in de handel brengen

Periodieke veiligheidsupdaterapporten

De vereisten voor het indienen van periodieke veiligheidsupdaterapporten voor dit geneesmiddel zijn vastgesteld opgenomen in de lijst van EU-referentiedata (EURD-lijst) als bedoeld in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EC en eventuele latere updates gepubliceerd op het Europese geneesmiddelenwebportaal.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit product in binnen 6 maanden na goedkeuring.

Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en effectief gebruik van de geneesmiddel

Risicobeheerplan (RMP)

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal de vereiste geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en -interventies uitvoeren die worden beschreven in de overeengekomen RMP gepresenteerd in Module 1.8.2 van de handelsvergunning en eventuele overeengekomen daaropvolgende updates van het RMP.

Evaluatieverslag
EMA/707383/2020
Pagina 140/140

Een bijgewerkt RMP moet worden ingediend:

- Op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- Telkens wanneer het risicobeheersysteem wordt gewijzigd, vooral als gevolg van nieuwe ontvangen informatie die kan leiden tot een significante wijziging van het baten/risicoprofiel of als gevolg van een belangrijke mijlpaal (geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) bereikt.

Specifieke verplichting om maatregelen na vergunningverlening uit te voeren voor de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen

Dit is een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen en op grond van artikel 14-a van Verordening (EG) nr 726/2004, zal de vergunninghouder binnen de gestelde termijn de volgende maatregelen nemen:

Beschrijving

Opleveringsdatum

Om de karakterisering van de werkzame stof te voltooien en eindproduct, moet de vergunninghouder aanvullende gegevens verstrekken.

Juli 2021. Tussentijdse rapporten:

31 maart 2021

Om een consistente productkwaliteit te garanderen, moet de vergunninghouder:

aanvullende informatie verstrekken om de controlestrategie te verbeteren, inclusief de werkzame stof en specificaties van het eindproduct.

Juli 2021. Tussentijdse rapporten:

maart 2021

Om de consistentie van het eindproduct te bevestigen: productieproces, moet de vergunninghouder aanvullende validatie verstrekken gegevens.

maart 2021

Om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en te zorgen voor uitgebreide kwaliteitscontrole en consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, moet de vergunninghouder aanvullende informatie over het syntheseproces en de controlestrategie voor de

hulpstof ALC-0315.

Juli 2021. Tussentijdse rapporten:

januari 2021, april 2021.

Om het zuiverheidsprofiel te bevestigen en te zorgen voor uitgebreide kwaliteitscontrole en consistentie van batch tot batch gedurende de hele levenscyclus van het eindproduct, moet de vergunninghouder aanvullende

[informatie over het syntheseproces en de controlestrategie voor de](#)

hulpstof ALC-0159.

Juli 2021. Tussentijdse rapporten:

januari 2021, april 2021.

Om de werkzaamheid en veiligheid van Comirnaty te bevestigen, heeft de vergunninghouder

moet het definitieve klinische onderzoeksrapport indienen voor de gerandomiseerde,

placebogecontroleerd, waarnemerblind onderzoek C4591001.

december 2023

Status nieuwe werkzame stof
Op basis van de beoordeling door het CHMP van de beschikbare gegevens is het CHMP van oordeel dat enkelstrengs, 5'-capped messenger RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije in vitro transcriptie van het overeenkomstige DNA sjablonen, die coderen voor het virale spike (S)-eiwit van SARS-CoV-2, is een nieuwe werkzame stof omdat het geen bestanddeel van een geneesmiddel dat eerder in de Europese Unie is toegelaten.

(google translate) English to Dutch